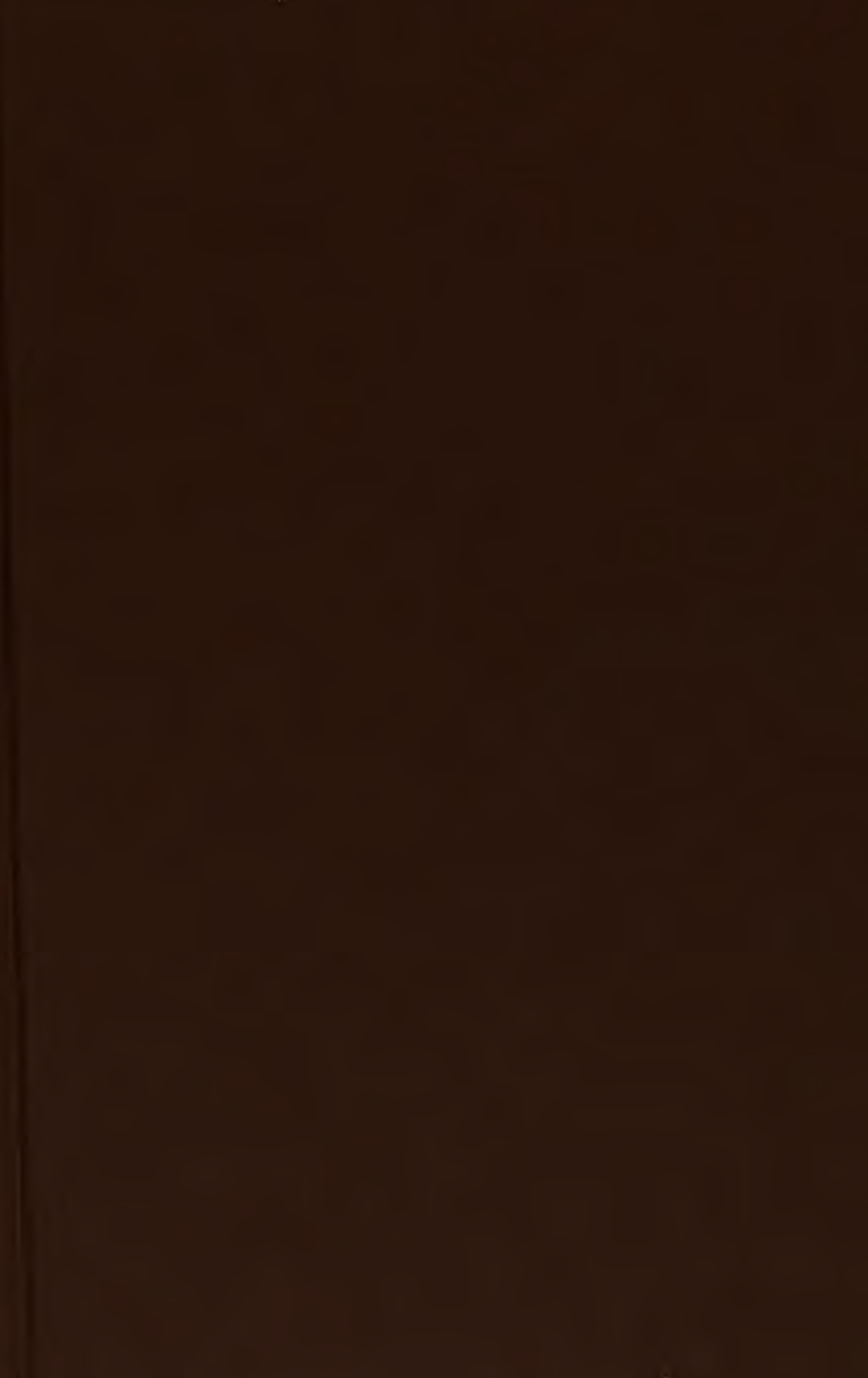
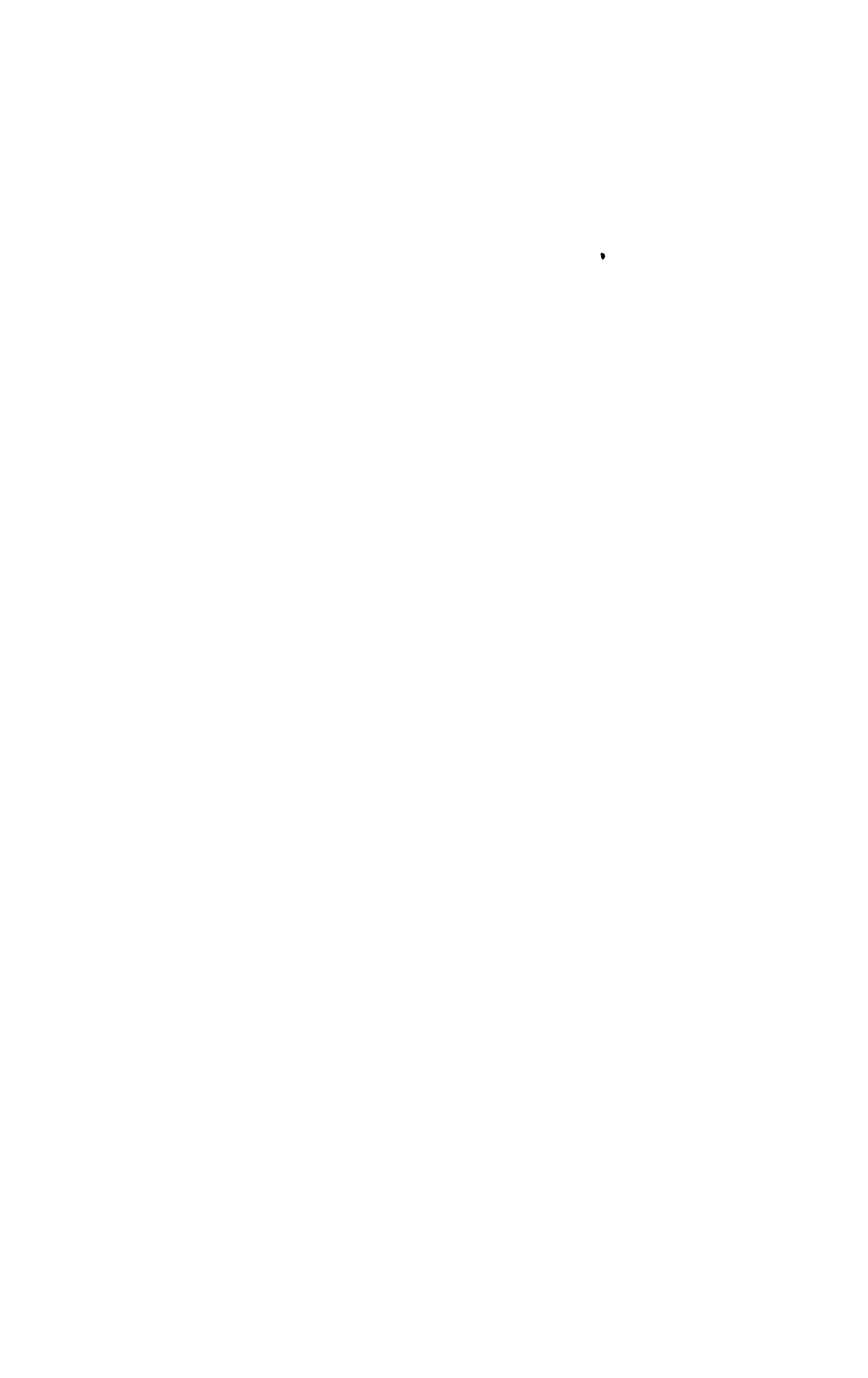










# ERGEBNISSE

DER

# ALLGEMEINEN PATHOLOGIE

UND

# PATHOLOGISCHEN ANATOMIE

DES

# MENSCHEN UND DER TIERE.

UNTER MITWIRKUNG VON FACHGENOSSEN

HERAUSGEGEBEN VON


**O. LUBARSCH**
A. O. PROFESSOR DER PATHOLOG. ANATOMIE
AN DER UNIVERSITÄT ROSTOCK

UND

**R. OSTERTAG**
PROFESSOR AN DER TIERÄRZTLICHEN
HOCHSCHULE IN BERLIN.


## ERSTE ABTEILUNG.

---


WIESBADEN.
VERLAG VON J. F. BERGMANN.
1896.

# ERGEBNISSE

DER

# ALLGEMEINEN ÄTIOLOGIE

DER

# MENSCHEN- UND TIERKRANKHEITEN.

BEARBEITET VON

M. BECK, BERLIN; J. BEHRENS, KARLSRUHE; H. BIRCHER, AARAU; H. BUCHNER, MÜNCHEN; M. CASPER, HÖCHST; F. CHVOSTEK, WIEN; J. CSOKOR, WIEN; WM. P. DUNBAR, HAMBURG; W. EBER, BERLIN; C. J. EBERTH, HALLE; H. EPPINGER, GRAZ; E. FINGER, WIEN; H. FOTH, BERLIN; G. FRANK, WIESBADEN; E. FRAENKEL, HAMBURG, K. HINTZE, HALLE; J. HONL, PRAG; E. LANG, WIEN; O. LUBARSCH, ROSTOCK; J. MANNABERG, WIEN; E. METSCHNIKOFF, PARIS; W. MIGULA, KARLSRUHE; O. MINKOWSKI, STRASSBURG; A. NEISSER, BRESLAU; G. NOBL, WIEN; H. PREISZ, BUDAPEST; J. G. PUSCH, DRESDEN; ST. VON RÁTZ, BUDAPEST; G. RICKER, ZÜRICH; FR. ROEMER, HAMBURG; J. SCHÄFFER, BRESLAU; M. B. SCHMIDT, STRASSBURG; W. WEINTRAUD, BRESLAU.

HERAUSGEGEBEN VON

**O. LUBARSCH** UND **R. OSTERTAG**
ROSTOCK. BERLIN.

WIESBADEN.
VERLAG VON J. F. BERGMANN.
1896.

Buchdruckerei von Carl Ritter in Wiesbaden.

# Vorwort.

Das Unternehmen, welches hiermit zum ersten Male an die Öffentlichkeit tritt, ist in seiner vorliegenden Form mit hervorgerufen durch die von Fr. Merkel und R. Bonnet begründeten »Ergebnisse der Anatomie und Entwickelungsgeschichte«. Aber diese Anlehnung, welche sachlich begründet ist in der Trefflichkeit und Zweckmässigkeit der von Merkel und Bonnet gewählten Form der Jahresberichte, ist nicht die innere Ursache unseres Unternehmens. Schon lange hatten wir es als ein Bedürfnis empfunden, einerseits das, was auf dem Gebiete unserer Wissenschaften geleistet und in vielen einzelnen Zeit- und Wochenschriften niedergelegt ist, übersichtlich und kritisch gesichtet zusammenzufassen, anderseits eine innigere Verknüpfung zwischen der menschlichen und tierischen Pathologie anzubahnen. Das Bedürfnis schien uns in jeder Beziehung vorzuliegen. Überall wird in der medizinischen Wissenschaft über Spezialisierung und Zersplitterung lebhafte Klage geführt; aber nirgends erscheint die Klage so berechtigt, nirgends sind die Folgen so fühlbar, wie in der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie. Denn gerade hier fehlt jede auch nur äusserliche Zentralisierung. Was in der Anatomie und Physiologie wenigstens einigermaassen durch Spezial-Jahresberichte, was in diesen Zweigen der Wissenschaft und den praktischen Fächern der Medizin durch Spezialkongresse an Zentralisierung und Zusammenfassung des Arbeitsstoffes gewonnen werden konnte, war bezüglich der allgemeinen Pathologie, wo dergleichen Einrichtungen fehlen, nicht zu erreichen. Und das muss um so störender empfunden werden, als das Gebiet gerade dieses Wissenzweiges ein ungemein ausgedehntes, überall mit den theoretischen und praktischen Fächern, sowie den Hilfswissenschaften der Medizin in Berührung tretendes ist; bildet die allgemeine Pathologie doch geradezu die Theorie der gesammten Lehre von den krankhaften Lebenserscheinungen. — Hierdurch ist es auch begründet, dass nicht nur eine äusserliche, sondern auch inner-

liche Zentralisation fehlt. Überall, wo sich eine medizinische Arbeit über das Niveau blosser Kasuistik erhebt und nicht rein therapeutischen Zwecken zustrebt, tritt sie in Beziehungen zur allgemeinen Pathologie und hierin ist es innerlich begründet, dass eine nicht geringe Reihe wichtiger allgemein pathologischer Arbeiten auch in den verschiedensten, in erster Linie der praktischen Medizin gewidmeten Fachschriften zerstreut ist. Nicht nur die offiziellen Vertreter der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie arbeiten an dem Lehrgebäude der Wissenschaft, sondern von allen Seiten werden überreichlich Bausteine herangetragen, ja einzelne Teile drohen immermehr ganz in die Hände der Spezialisten zu fallen. So sehr es anerkannt werden muss, dass die Wissenschaft selbst dadurch erheblich gefördert werden kann — wir verweisen nur auf die Gehirnpathologie, welche in der neuesten Zeit fast ausschliesslich von Psychiatern und Neurologen gefördert worden ist — so sehr wird es doch gerade hierdurch erschwert, den Gesamtüberblick über das grosse, stets wachsende Wissenschaftsgebiet zu behalten. Hierzu kommt, dass die Ausbildung der wissenschaftlichen Methodik eine Höhe erreicht hat, welche 1. die Mitarbeiterschaft auf unserem Gebiete wesentlich erleichtert und somit eine viel grössere Anzahl von Arbeitskräften heranzieht, 2. aber auch zur Detailforschung geradezu verführt. Zu den bisherigen Hilfsmitteln der Pathologie, der mikroskopischen, experimentellen und chemischen Untersuchungsmethode, deren allgemeine Benutzung wesentlich den Bemühungen Rudolf Virchows zu verdanken ist, ist in der neueren Zeit die bakteriologische Forschung getreten, welche zur Voraussetzung eingehende Kenntnis der Pflanzenphysiologie verlangt, und schon sehen wir uns gezwungen, in dem Streben, neue Krankheitserreger zu finden, uns in eines der schwierigsten Kapitel der Zoologie zu vertiefen, wenn nicht schlimmer Dilettantismus die Oberhand gewinnen soll. Die alten Methoden haben zugleich unsere Einzelkenntnisse derartig erweitert und vertieft, dass Spezialforschung und Speziallitteratur ein kaum noch zu übersehendes Gebiet darstellen. Schon beginnt auch in der Pathologie eine eifrige Erforschung der Bestandteile der Zelle und des Kerns, welche zunächst nur unsere Einzelkenntnisse zu vermehren geeignet ist, und die experimentelle, chemische und bakteriologische Forschung hat bereits ungeheuerliche Dimensionen angenommen. Besonders ist auf letzterem Gebiete die Kasuistik zu einer Höhe angeschwollen, dass es wohl kaum noch möglich ist, in das Chaos »neuer« Bazillen, Kokken und Spirillen Klarheit zu bringen, während gerade die auf allgemeine Erkenntnis gerichteten Forschungen darniederliegen oder sich in etwas bedenklicher Richtung bewegen.

Bei diesem Stand der Dinge könnte es unnötig erscheinen, für unser Unternehmen noch eine weitere Begründung zu geben; um so mehr, als

es bis jetzt keine Fachzeitschriften giebt, in denen in ähnlicher Weise, wie es hier versucht werden soll, das Gesamtgebiet und die Gesamtergebnisse der pathologischen Forschung zusammengefasst werden. Denn wenn auch einzelne vorwiegend referierende Zeitschriften von Zeit zu Zeit zusammenfassende Referate veröffentlichen, so erstreckt sich das doch meistens nur auf Fragen, die gerade unmittelbar im Vordergrund des Interesses stehen. Aber man könnte wohl fragen, ob der Zeitpunkt ein geeigneter und ob nicht gerade viele Fragen noch derartig in Fluss sind, dass von »Ergebnissen« kaum die Rede sein kann. Wenn dem selbst so wäre, so würde das die Zwecke unserer »Ergebnisse der allgemeinen Pathologie« keineswegs beeinträchtigen. Denn durch die zusammenfassenden kritischen Essays über sämtliche Fragen der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie wird auch eine Mitarbeiterschaft an der Lösung der Fragen geleistet und somit würde selbst dort, wo die Ergebnisse bis jetzt geringfügig oder unklar sind, durch die kritische Darstellung des bisher Erreichten ein Fortschritt angebahnt werden. — Aber es will uns dünken, als ob der gegenwärtige Moment besonders geeignet ist; denn die Krisis, in welche die allgemein pathologische Forschung durch den Aufschwung der bakteriologischen Untersuchungen gerieth, erscheint trotz des Einflusses der herrschenden bakteriologischen Schule überwunden. Der Traum unklarer Köpfe, dass sich die schwierigsten Fragen der Pathologie durch den Nachweis von Bakterien geradezu spielend lösen lassen würden, ist ausgeträumt und wenn selbst noch in neuester Zeit in unwissenschaftlicher Weise der Versuch gemacht worden ist, einen humoralpathologischen Trumpf gegen die Lehre von der Cellularpathologie auszuspielen, so haben gerade diese Arbeiten unfreiwilliger Weise den überzeugendsten Beweis geführt, dass wir ohne die Zellenlehre nicht auskommen können. Und wenn auch den Herausgebern nichts ferner liegt, als die Mitarbeiter beeinflussen oder nach ihrer Stellung zur Cellularpathologie aussuchen zu wollen, so sind wir doch der festen Überzeugung, dass die sachlichen Ergebnisse unserer Wissenschaft die Wichtigkeit und Unentbehrlichkeit der cellularpathologischen Lehre von neuem in glänzendstem Lichte erscheinen lassen werden. Freilich glauben auch wir nicht, dass die Cellularpathologie ein für alle Zeiten unveränderliches Fundament darstellen wird, aber bis jetzt bilden die von den Begründern der Zellentheorie geschaffenen und später vervollkommneten Lehren die einzig sicheren Grundlagen jeder morphologischen und biologischen Wissenschaft. —

Was die Behandlung des gesamten Stoffes anbetrifft, so war es unser Bestreben, ein sachlich möglichst vollständiges Bild vom jetzigen Stande unserer Wissenschaft zu geben und es musste deswegen vielfach auch auf frühere Jahrgänge zurückgegriffen werden. Sollte unser Zweck, im ersten

Jahrgang ein Werk zu schaffen, das in gewisser Beziehung ein Handbuch der Pathologie ersetzen kann, erreicht werden, so durfte nicht mehr wie unbedingt nötig der Ausdehnung der einzelnen Aufsätze Zwang angethan werden und es ergab sich hieraus die Notwendigkeit, den ersten Jahrgang in einzelnen Abteilungen erscheinen zu lassen.

Es ist die Einteilung in der Weise vorgenommen worden, dass in der *ersten* Abteilung die allgemeine Ätiologie, in der *zweiten* die allgemeine pathologische Morphologie und Physiologie und in der *dritten* die spezielle pathologische Anatomie und -Physiologie behandelt wird; wo im einzelnen von den gebräuchlichen Einteilungen abgewichen ist, findet sich eine besondere Begründung im Text vor. Wir hegen aber keinen Zweifel, dass der Umfang des Werkes bereits im zweiten Jahrgang erheblich vermindert werden kann, so dass das Erscheinen in einem Bande ermöglicht wird; freilich werden einzelne Kapitel, deren Bearbeitung bereits für den ersten Jahrgang beabsichtigt war, erst im nächsten Jahre aufgenommen werden können. Denn unser Bestreben, schon im ersten Jahrgang in annähernder Vollständigkeit sämtliche Fragen unserer Wissenschaft zu behandeln, ist aus verschiedenen Gründen nicht durchführbar gewesen. So müssen wir namentlich um Entschuldigung bitten, dass das Kapitel über die Biologie der pathogenen Spaltpilze ganz ausgefallen ist, da Herr Prof. Hueppe infolge schwerer Erkrankung an der Abfassung verhindert wurde und dasjenige über die Biologie der nicht-pathogenen Spaltpilze, welches Herr Privatdozent Dr. Behrens in Karlsruhe erst sehr spät mit grosser Bereitwilligkeit übernahm, in mancher Beziehung noch unvollständig bleiben musste. Das Fehlen einiger anderer Kapitel möge dadurch entschuldigt werden, dass einige der Herren Mitarbeiter noch in letzter Zeit — zum Teil durch Krankheit — verhindert wurden, ihre Berichte in diesem Jahre einzusenden und sie bis zum nächsten Jahrgang zurückstellten. —

Da die Form der kritischen Berichte es mit sich bringt, dass sachliche Angriffe gegen manche Autoren gerichtet werden, muss selbstverständlich den Angegriffenen die Möglichkeit der Erwiderung gegeben werden. Es scheint uns dies am besten in der Weise einzurichten zu sein, dass etwaige Erwiderungen in jedem folgenden Jahrgang bei dem betreffenden Kapitel zur Aufnahme gelangen.

Wir geben uns der Hoffnung hin, dass die innere Berechtigung unseres Unternehmens in weiteren Kreisen Anerkennung finden und uns noch mehr Mitarbeiter, wie bisher, zuführen wird. —

**Otto Lubarsch. Robert Ostertag.**

# Inhalts-Verzeichnis.

## I. Innere Krankheitsursachen.

### A. Beeinträchtigung und Fortfall von Organfunktionen als Krankheitsursache.



### B. Autointoxikationen als Krankheitsursache.



## II. Äussere Krankheitsursachen.

### A. Allgemeine Mykopathologie.

## B. Spezielle Mykopathologie.

## C. Tierische Parasiten.



# ALLGEMEINE ÄTIOLOGIE.

---

# I.

# INNERE KRANKHEITSURSACHEN.

## A.

## Beeinträchtigung und Fortfall von Organfunktionen als Krankheitsursache.

Vorbemerkungen von **O. Lubarsch**, Rostock.

Dass die eigentliche Ursache der Krankheiten, auch wenn äussere Schädlichkeiten eine Hauptrolle spielen, in der Alteration der Körperzellen gesucht werden muss, ist von Virchow und in letzter Zeit auch von Birch-Hirschfeld (Grundriss der allgemeinen Pathologie) und Hueppe betont worden. Wenn wir hier nun noch eine besondere Trennung zwischen inneren und äusseren Krankheitsursachen vornehmen, so geschieht das in dem Sinne, dass den parasitären und toxischen Erkrankungen insofern dadurch eine besondere Stellung zukommt, als die Schädigung der Körperzellen durch die Produkte der fremden Eindringlinge bezw. durch die eingeführten Gifte hervorgebracht wird, während bei den inneren Krankheitsursachen die Thätigkeit fremder Organismen und ausserhalb des Körpers entstandener Gifte völlig zurücktritt. — Was nun speziell die Alteration und den Fortfall von Organfunktionen als Krankheitsursache anbetrifft, so liegt das charakteristische darin, dass eben nur solche Organveränderungen zur typischen, nachweisbaren Erkrankung führen, welche die Funktion der Organe beeinträchtigen. Insofern würden in letzter Linie wohl eine grosse Reihe von Erkrankungen der Verdauungsorgane und des Nervensystems hierher gehören; es erscheint aber zweckmässiger, sie bei den speziellen

Organen zu besprechen, während hier nur diejenigen Allgemeinerkrankungen Platz finden sollen, welche von einer Veränderung der Stoffwechselregulierung abhängen. Es kommen also wesentlich in Betracht die Funktionsstörungen derjenigen Organe, welchen man in neuerer Zeit die Funktion einer Stoffwechselregulierung zuschreibt und denen ich daher den Namen »Stoffwechselregulierungsorgane« gegeben habe, wozu Pankreas, Nebenniere, Schilddrüse und Milz gehören. Da die durch Alteration der Milzfunktion entstehenden Störungen noch zu wenig bekannt sind, werden im folgenden nur diejenigen Allgemeinerkrankungen besprochen, welche durch die Störung der Funktion des Pankreas, der Nebenniere und der Schilddrüse hervorgebracht sind.

---

1.

# Fortfall und Änderung der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache.

## (Myxoedem, Morbus Basedowii, Kretinismus.)

Von

**Heinrich Bircher**, Aarau.

---

## Litteratur.

Die im Original benutzten Arbeiten sind mit einem * versehen. Von den übrigen wurden Referate benutzt und zwar besonders aus Schmidts Jahrbüchern (Möbius über Basedow, Wagner über Myxoedem). sowie aus dem Centralblatt für Chirurgie u. A.


1. Andersson, O. A., Zur Kenntnis der Morphologie der Schilddrüse. Archiv f. Anat. u. Phys., 3 u. 4, 1894.
2. *Arnold, J., Weitere Beiträge zur Akromegaliefrage. Virchows Archiv, Bd. 135, 1894.
3. Auld, A. G., On the effect of thyroid extract in exophthalmic goitre and in psoriasis. Brit. med. Journ., July 1894.
4. *Ballet et Enriquez, Goître expérimental par injections sous-cutanées de liquide thyroïdin. Semaine médicale 1894, p. 536 et 569.
5. Barella, W., Über einseitigen Exophthalmos bei M. Basedow. Inaug.-Diss. Berlin 1894.
6. *Beresowsky, S., Über die compensatorische Hypertrophie der Schilddrüse. Beiträge zur path. Anatomie und allg. Pathologie, XII, 1892.
7. *Bernard, B., Die Cretine Pöhl. Inaug.-Diss. Würzburg 1892.
8. Bottini, l'exstirpazione del gozzo nel morbo del Basedow. Clinica chir. 1893.
9. Bramwell, B., Un cas de myxoedème infantile. Med. moderne 1894, No. 3.
10. Braun, H., Zur Genese und Diagnose der isolierten endothorakalen Kropfgeschwülste. Deutsche med. Wochenschr. 1893, No. 11.
11. *Briner, O., Über die operative Behandlung der Basedow'schen Krankheit durch Strumectomie. Inaug.-Diss. Zürich 1894.
12. *Bruns, P., Struma tuberculosa. Beiträge zur klin. Chirurgie. Bd. X, 1893.
13. *Buschan, G., Die Basedow'sche Krankheit. Leipzig 1894.
14. *Buschan, G., Kritik der modernen Theorieen über die Pathogenese des M. Basedowii. Wiener med. Wochenschr. 1894, 51, 52; 1895, 1.

14a. Capobianco, Fr., Ricerche microscopiche e sperimentali su gli effetti della tiroidectomia. Internationale Monatschr. f. Anat. u. Phys.. XI, 1894.
15. Cauter, Ch., Myxoedème et goitre exophthalmique. Annales de la Société med. chir. de Liège 1894.
16. *Chantemesse et R. Marie, Les glandes parathyroïdiennes de l'homme. Semaine médicale 1893, p. 130.
17. *Christiani, H., Effet de la thyroidectomie chez les lèzards. Revue médicale de la Suisse romande, No. 1, 1894.
18. *Clinical Societys Transactions. Report of Myxoedema. London, Green, 18..
19. Collins, Warren, A case of enlarged accessory thyroid gland at the base of the tongue. American journal of the med. sciences, 1892, October.
20. *Dolega, Ein Fall von Cretinismus beruhend auf einer primären Hemmung des Knochenwachstums. Zieglers Beiträge zur path. Anatomie, Bd. 9, 1891.
21. *v. Eiselsberg, Weitere Beiträge zu der Lehre von den Folgezuständen der Kropfoperationen. Beiträge zur Chirurgie. Festschrift f. Billroth, 1892.
22. *v. Eiselsberg, Über physiologische Funktion einer im Sternum zur Entwicklung gekommenen krebsigen Schilddrüsen-Metastase. Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 48, 1894.
23. *v. Eiselsberg, Über Wachstumsstörungsn bei Tieren nach frühzeitiger Schilddrüsenexstirpation. Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 49, 1894.
24. *v. Eiselsberg, Über Tetanie im Anschluss an Kropfoperation. Wien 1890.
25. Eulenburg, A., Basedowsche Krankheit und Schilddrüse. Deutsche med. Wochenschr.. XX, 1894.
26. Ewald und Rockwell, Exstirpation der Thyroidea an Tauben. Archiv f. d. ges. Physiologie, 47, 1890.
27. *Ewald, C. A., Über einen durch die Schilddrüsentherapic geheilten Fall von Myxoedem. Berliner klin. Wochenschr. 1895.
28. Freiburg, H., The surgical treatment of exophthalmic goitre. Med. News, 63, 1893.
28a. *Fuhr. F., Die Exstirpation der Schilddrüse. Archiv f. exper. Pathol. u. Pharmakol.. XXI, 1886.
29. *Gley, E., Effets de la thyroidectomie chez le lapin. Archive de physiologie, Bd. 24, 1892.
30. *Gley, E., Contribution à l'étude des effets de la thyroidéctomie chez le chien. Archive de physiologie, Bd. 24, 1892.
31. Godart et Slosse, Recherches sur la toxicité urinaire des chiens éthyroidés. Journal de médicine Chir. et Pharmac., 51, 1893.
32. Goldscheider, A., Zur Gewebesaftstherapie. Deutsche med. Wochenschr. XX, 1894.
33. Greenfield, S., One some diseases of the thyroid gland. Brit. med. Journal 1893, Dec.
33a. *Hanau, Atrophie der Schilddrüse bei Cretinismus mit Bemerkungen über das Verhältnis von Cretinismus zum Myxoedem. Verhandl. des X. internationalen med. Congresses. Berlin 1890. Bd. II, Abt. 3, S. 128.
34. Haskovec, C., Note sur l'acromégalie. Revue de médicine, XIII, 1893.
35. Hezel, O., Ein Beitrag zur pathologischen Anatomie des M. Basedowii. Deutsche Zeitschr. f. Nervenheilk.. IV, 1893.
36. *Hitzig, Th., Beiträge zur Histologie und Histogenese der Struma. Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 47.
37. *Hofmeister, Fr., Experimentelle Untersuchungen über die Folgen des Schilddrüsenverlustes. Beiträge zur klin. Chirurgie 1894.
38. *Höfler, M., Resultat der Messungen von 130 Schädeln des Gebirgsbezirks Tölz. Zeitschr. f. Anthropologie und Urgeschichte Bayerns, Bd. 4, 1881.

39. *Höfler, M., Cretinistische Veränderungen an der lebenden Bevölkerung des Bezirkes Tölz.
40. *Horsley, V., Die Funktion der Schilddrüse. Festschrift für Virchow 1891.
41. *Hun and Prudden, Myxoedema. American Journal of the medical sciences 1888.
42. Hürthle, K., Beiträge zur Kenntnis des Sekretionsvorganges in der Schilddrüse. Archiv f. d. ges. Physiologie, Bd. 51, 1895.
43. *Jaboulay, Le traitement du goître exophthalmique par exothyropexie. Méd. moderne 1894. No. 18.
44. Ilraith, M., Notes on a case of accessory thyroid gland projecting into the mouth. Brit. med. Journal. No. 1770.
45. Joffroy, A., et Achard, Ch., Contribution à l'anatomie pathologique de la maladie de Basedow. Archiv de médicine exper., V, 1893.
46. Joffroy, A., Nature et traitement du goître exophthalmique. Progrès médical, XVIII. 1893.
47. *Kaufmann, E.. Untersuchungen über die sog. foetale Rachitis. Berlin 1892.
48. *Kirchberg und Marchand, Über die sog. foetale Rachitis. Zieglers Beiträge zur path. Anatomie, Bd. 5, 1889.
49. *Klebs, Beobachtungen und Versuche über Cretinismus. Archiv f. experim. Pathologie, Bd. 2, 1874.
49a. *Kocher, Vorkommen und Verteilung des Kropfes im Kanton Bern. 1889.
50. *Kocher, Th., Die Schilddrüsenfunktion im Lichte neuerer Behandlungsmethoden verschiedener Kropfformen. Correspondenzbl. f. Schweizerärzte, No. 1, 1895.
51. *Kocher, Th., Zur Verhütung des Cretinismus und cretinoider Zustände nach neuen Forschungen. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie, Bd. 34, 1892.
52. *Köhler, R.. Myxoedem auf seltener Basis. Berliner klin. Wochenschr. 1894, No. 41.
53. *Kopp, J.. Veränderungen im Nervensystem, besonders in den peripherischen Nerven des Hundes nach Exstirpation der Schilddrüse. Virchows Archiv, Bd. 128, 1882.
54. Kräpelin, Über Myxoedem. Deutsches Archiv f. klin. Medicin. 49, 1892.
55. *Krönlein, U., Über die Erfolge der operativen Behandlung der M. Basedowii durch partielle Strumaexstirpation. Correspondenzbl. f. Schweizerärzte 1894, No. 15.
56. Kugler, G., Zur Diagnostik des Nebenkropfes und Kropfes. Wiener med. Wochenschr. 1894, 13—14.
57. Lawènes, G., De la maladie de Basedow developpée sur un goître ancien. Thèse de Paris 1891.
58. *Langendorff, O., Beiträge zur Kenntnis der Schilddrüse. Archiv f. Physiologie 1889, Supplementband.
59. *Langhans, Th., Über Veränderungen in den peripherischen Nerven bei Cachexia thyreopriva des Menschen und Affen, sowie beim Cretinismus. Virchows Archiv, Bd. 128, 1892.
60. *Lanz, O., Zur Schilddrüsenfrage. Volkmanns Vorträge 1894.
61. *Lanz, O, Zur Schilddrüsentherapie des Kropfes. Correspondenzbl. f. Schweizerärzte, No. 2. 1895.
62. *Lebreton et Vaquez, Modification du sang dans le myxodème. Semaine médicale 1895, p. 35.
63. *Leichtenstern, O., Ein mittels Schilddrüseninjektion und Fütterung erfolgreich behandeltes Myxoedema operativum. Deutsche med. Wochenschr., XIX, 1893.
64. *Mannheim, P., Der Morbus Gravesii. Berlin 1894.
65. Marie, P., Sur la nature de la maladie de Basedow. Mercredi méd.. Febr. 1894.

66. Meltzer, S., Über Myxoedem. New-Yorker med. Wochenschr. 1894. No. 4.
67. *Mendel, E., Zur pathologischen Anatomie der Morbus Basedowii. Deutsche med. Wochenschr., XVIII, 1892.
68. *Middeldorpff, K., Zur Kenntnis der Knochenmetastasen bei Schilddrüsentumoren. Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 48, 1894.
69. *Moussu, Du rôle des glandes thyroïdes accessoires. Semaine médicale 1893, S. 122.
70. Müller, Fr., Beiträge zur Kenntnis der Basedow'schen Krankheit. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, 51, 1893.
71. *Müller, H., Foetale Rachitis. Würzburger med. Zeitschr., Bd. 1, 1860.
71a. Munk, Herm., Untersuchungen über die Schilddrüse. Sitzungsber. der Königl. preuss. Akad. d. Wissensch. Berlin, XL, 1887.
72. Murray, The treatment of myxoedema and cretinism. Lancet 1893, Mai 13.
73. Murray, G., Thyroid secretion as a factor in exophthalmic goitre. Lancet, II, 1893.
74. *Neumann, G., Über foetale Rachitis und ihre Beziehungen zum Cretinismus. Inaug.-Diss. Halle 1881.
75. Paltauf, R., Zur Kenntnis der Schilddrüsentumoren im Innern des Kehlkopfes und der Luftröhre. Beitrag zur path. Anatomie und allg. Pathologie, XI, 1891.
76. *Paltauf, A., Über den Zwergwuchs. Wien 1891.
77. *Perregaux, E., Über M. Basedowii. Correspondenzbl. f. Schweizerärzte, 24, 1894.
78. Pisenti und Viola, Beitrag zur normalen und pathologischen Histologie des Hypophyse und bezüglich der Verhältnisse zwischen Hirnanhang und Schilddrüse. Centralbl. f. d. med. Wissenschaften, 218, 1890.
79. *Podack, M., Beitrag zur Histologie und Funktion der Schilddrüse. Inaug.-Diss. Königsberg 1892.
80. Pospelow, A., Ein Fall von Diabetes insipidus und Myxoedema syphilitischen Ursprungs. Monatshefte f. prakt. Dermatologie, Bd. XIX.
81. *Poncet, A., et Jaboulay. Traitement chirurgical des goitres par l'exothyropexie. Gazette des hôpitaux, 67, 1894.
82. Putnam, J., Notes on two additional cases of thyroidectomie for Graves disease. Journal of nerv. and ment. diseases, 19, 1894.
83. *Ramadier (de Rodez), Le goître dans le departement de l'Aveyron. Semaine médicale 1893, p. 392.
84. *Regis, E., De l'application du traitement thyroïdien au crétinisme et au goitre endémiques. Semaine médicale 1895, p. 91
85. Rehn, L., Über Morbus Basedowii. Deutsche med. Wochenschr. 1894, No. 12.
86. Rehn, H., Über die Myxoedemform des Kindesalters und die Erfolge ihrer Behandlung mit Schiddrüsenextrakt. Verhandl. des Congresses f. innere Medicin, XII, 1893.
87. Reinhold, G., Über Schilddrüsentherapie bei kropfleidenden Geisteskranken. Münch. med. Wochenschr. 1893, No. 31.
88. Reymond, E., Goitre exophthalmique; mort au bout de 15 jours. Bulletin de la société anatom. de Paris 1893, VIII.
89. *Ribbert, H., Über die Regeneration des Schildddrüsengewebes. Virchows Archiv, Bd. 117, 1889.
90. Röder, Ein Fall von M. Basedowii bei einer Kuh. Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen 1890.
91. *Rogowitsch, N., Die Veränderungen der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse. Zieglers Beiträge zur path. Anatomie, Bd. 4, 1879.

92. Schotten, E., Über Myxoedem und seine Behandlung mit innerlicher Darreichung von Schilddrüsensubstanz. Münchener med. Wochenschr. 1893, No. 40.
93. *Scholz, B., Über foetale Rachitis. Inaug.-Diss. Göttingen 1892.
94. *Schönemann, A., Hypophyse und Thyreoidea. Virchows Archiv, Bd. 129, 1892.
95. Solary, Ch., Du traitement chirurgical du goître exophthalmique. Thèse de Paris 1894.
96. *Sonnenburg, Akutes operatives Myxoedem behandelt mit Schilddrüsenfütterung. Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 48, 1894.
97. *Ssalistschew, Zur Casuistik der Nebenkröpfe. Ein neuer wahrer isolierter Nebenkropf. v. Langenbecks Archiv, Bd. 48.
98. *Stieda, H., Über das Verhalten der Hypophyse des Kaninchens nach Entfernung der Schilddrüse. Zieglers Beiträge zur path. Anatomie, Bd. 7, 1890.
99. *de Quervin, F., Über die Veränderungen des Centralnervensystems bei experimenteller Cachexia thyreopriva der Tiere. Virchows Archiv, Bd. 133. 1893.
100. *Vandervelde et Le Boef, Le goître dans la maladie de Basedow. Journal de méd. etc. de Bruxelles, 52, 1894.
101. Vermehren, Stoffwechseluntersuchungen nach Behandlung mit Glandula thyreoidea mit und ohne Myxoedem. Deutsche msd. Wochenschr., XIX, 1893.
102. *Virchow, R., Foetale Rachitis, Cretinismus und Zwergwuchs. Virchows Archiv, Bd. 94, 1883.
103. *Virchow, R., Zur Pathologie des Schädels und Gehirns. Gesammelte Abhandlungen 1856.
104. *Virchow, R., Über die Physiognomie der Cretinen. Verhandlungen der physikal.-med. Gesellschaft in Würzburg 1857.
105. *Virchow, R., Knochenwachstum und Schädelformen, mit besonderer Rücksicht auf Cretinismus. Virchows Archiv, Bd. 13, 1858.
106. *Wette. Th., Beitrag zur Symptomatologie und chirurgischen Behandlung des Kropfes, sowie über die Abhängigkeit des M. Basedow. vom Kropfe. Archiv f. klin. Chirurgie, 44. 1892.
107. White, Hale W., The pathology of the central nervous system in exophthalmic goitre. Brit. med. Journ. 1880.
108. *Wölfler, A., Die chirurgische Behandlung des Kropfes. Berlin 1890.
109. Zanda, Sul rapporto funzionale fra milza e tiroide. Sperimentale 1893, 1 u. 2.
110. *Zielinska, Marie, Beiträge zur Kenntnis der normalen und strumösen Schilddrüse des Menschen und des Hundes. Virchows Archiv, Bd. 136, 1894.

## Einleitung.

Die Schilddrüse erfreute sich bis vor nicht zu langer Zeit einer idyllischen Ruhe. Die Ethnographen und Ärzte beschäftigten sich mit derselben zwar schon vor Jahrhunderten, wenn sie in vergrösserter Form die Bevölkerung einer Gegend kennzeichnete; man versuchte auch, diese kropfige Entartung derselben zu verhüten und zu heilen. Der erste, welcher sich die Frage vorlegte, zu was dieses Organ denn eigentlich da sei, war Schiff. Er konstatierte schon 1856 durch seine Versuche, dass die Schilddrüse zum Leben des Organismus nötig ist. Die vergleichende Anatomie wies sodann nach, dass sie nicht nur bei den höher organisierten Tieren sich findet, sondern auch bei sehr niederen und z. B. sogar den kopflosen Weichthieren in rudimentärer Form, als epithelgepflasterte Rinne an der ventralen Wand der Atemhöhle, bei der Nahrungsaufnahme Dienste leistet.

Als gegen das Ende des 19. Jahrhunderts unter dem Schutze der Antiseptik die Chirurgie sich grössere Eingriffe erlauben durfte als früher, begannen die Operationen des Kropfes häufiger zu werden. Es entwickelte sich ein förmliches Ausrottungssystem; selbst die Kosmetik wurde zur Indikation, und man verlangte bei den Exstirpationen es möchte »Alles« entfernt werden, damit sich nicht nachträglich wieder Hypertrophieen einstellen.

Der Furor operativus, der sich bis in poliklinische Räume drängte, wurde durch die Entdeckung Reverdins (1882) gehemmt, welcher nach Kropfoperationen mitunter ein eigentümliches Krankheitsbild entstehen sah, das Myxoedème opératoire. Andere Chirurgen durchmusterten nun ihre Kropfoperationen und bestätigten Reverdins Beobachtungen. Man wurde vorsichtiger, weil es sich heraus stellte, dass Schiff mit der Unentbehrlichkeit der Schilddrüse Recht hatte und der Totalverlust derselben auch beim Menschen gefährlich ist.

Die experimentellen Untersuchungen über diesen Gegenstand lieferten alsdann neue Gesichtspunkte und die Litteratur mehrte sich zusehends. Die Beobachtung, dass bei fehlender Funktion der Schilddrüse, diese an atypischer Stelle implantiert oder auch ihre Produkte durch subkutane Injektion, sowie durch den Magen dem Körper einverleibt werden können, führte zur Entwickelung der sogenannten Substitutionstherapie, bei welcher wieder neue Anschauungen auftauchten. Wurde die einst so unschuldige Schilddrüse als lebenswichtiges Organ durch all dies legitimiert, so erfuhr sie nun andererseits mannigfache Anschuldigungen als Erregerin von Krankheitsprozessen verschiedener Art, akuten und chronischen Charakters. Am Glotzauge des Basedow, am Marasmus des Myxoedematösen, am Lallen des Cretinen, an der fötalen Rachitis, ja selbst an der Akromegalie soll

ihre gestörte oder abhanden gekommene Funktion die Schuld tragen. Wir wollen nun an Hand der bisherigen Beobachtungen untersuchen, wie weit diese Anschuldigungen berechtigt sind.

## I. Anatomie, Physiologie und Pathologie der Schilddrüse.

Die Anatomie und Entwickelungsgeschichte der Schilddrüse ist namentlich von Wölfler, Dohrn und His gefördert worden. Dieses Organ entstammt dem Epithel der Schlundwand und entwickelt sich in der Höhe des zweiten Kiemenbogens. Bei den Manteltieren ist dasselbe durch eine Rinne am Schlundeingang repräsentiert und zeigt bei den Saugfischen schon eine etwas bessere Entwickelung, indem sie sich mehr als eine Ausbuchtung darstellt. Beim ausgewachsenen Petromyzon (Neunauge) besteht dann eine vollkommene Abschnürung und das Gebilde zeigt Follikel. Die höheren Knorpelfische besitzen an der Kiemensymphyse eine unpaarige, aber ausgebildete Schilddrüse, während sie sich bei den Knochenfischen am hinteren Ende des I. Kiemenbogens befindet. Mit der höheren Entwickelung der Organismen entfernt sie sich immer mehr von der Schlundöffnung. Die Amphibien und Vögel tragen schon eine paarige Schilddrüse an der vorderen Seite des Kehlkopfes und bei den Säugetieren findet sich eine ausgebildete zwei- bis dreilappige Drüse vorn und seitlich von Kehlkopf und Luftröhre.

Die ausgebildete Schilddrüse besteht aus geschlossenen Bläschen, welche in reich vaskularisiertes Bindegewebe eingehüllt sind. Die Wand der Follikel ist mit zylindrischem Epithel ausgekleidet, von welchem einzelne Zellen Colloid enthalten. Zwischen den Follikeln finden sich Lymphkapillare, welche in grössere interlobäre Lymphbahnen münden. Eine offene Kommunikation zwischen den Drüsenbläschen und dem Lymphsystem ist nicht nachgewiesen, sodass die Schilddrüse wenigstens vorderhand noch als eine Blutdrüse zu betrachten ist. Den Inhalt der Follikel bildet Colloid, welche Substanz sich auch mehr oder weniger in den Lymphgefässen des Organes selbst, in denjenigen der Umgebung und in den Lymphräumen unter der Kapsel vorfindet (Langendorf, Zielinska).

Nun schnüren sich aber auch an anderer Stelle, als der gewöhnlichen, Epithelteile vom Schlunde ab und bilden kleine Drüsen. Diese sogenannten Nebenschilddrüsen finden sich ziemlich konstant und sind namentlich bei den Säugetieren genauer untersucht worden.

Sie sind von Sandström, Gley, Christiani und Hofmeister bei den Kaninchen, Hunden, Ratten und Mäusen nachgewiesen worden. Am Menschen wurden sie, wie beim Kaninchen, zuerst von Sandström entdeckt, und es ist sein Befund von Chantemesse und R. Marie

bestätigt worden. Sie liegen in der Kapsel selbst oder unmittelbar daran zu zwei oder drei an der Eintrittsstelle der Arteria thyreoidea inferior und weniger konstant findet sich eine solche Drüse auch am Eintritte der Arteria thyreoidea superior.

Hofmeister sah bei einer grossen Struma das Gewebe der Nebenschilddrüsen ebenfalls »strumös degeneriert mit grossen Colloidblasen und vielem Bindegewebe«.

Ausser den Glandulae parathyreoideae kommen dann auch noch an anderen Stellen verschrumpfte Schilddrüsenreste, sogenannte accessorische Knoten vor. Sie sind in den seitlichen Halsdreiecken, in der Zunge, der Lunge und in den verschiedensten Knochen gefunden worden (v. Eiselsberg, Kraske, Riedel, Gussenbauer, Feurer u. A.). Meistens bestanden sie aus adenomatös entartetem Gewebe, während der Träger einen gutartigen Kropf besass. Die Fähigkeit physiologischer Funktion wird ihnen von Moussu abgesprochen, weil das Gewebe embryonalen Charakter habe. v. Eiselsberg dagegen vindiziert ihnen dieselbe auf Grundlage einer genauen Beobachtung.

Die physiolgische Funktion der Schilddrüse ist noch unbekannt. Wir stehen noch fast ganz auf dem Boden von Schiff, welcher schon 1856 nachgewiesen hat, dass Hunde und Katzen ohne Schilddrüse nicht leben können, diese also ein unentbehrliches Organ im Körperhaushalte ist.

Schiff hat aus der Wirkung der in der Bauchhöhle implantierten Schilddrüsen, welche vikarierend für die am Hals entfernten auftraten, den weiteren Schluss gezogen, dass die physiologische Funktion in der Produktion eines dem Körper nötigen Stoffes bestehe. Diese Hypothese wird immer allgemeiner angenommen, entgegen der anderen Anschauung, welche dahin geht, dass die Schilddrüse eine dem Körper giftige Substanz abzuscheiden habe. Letztere Theorie hat sich namentlich auf die Beobachtungen bei Wegfall der Schilddrüse gestützt. Die tetanischen Anfälle, welche nach der Totalexstirpation sich einstellen, erinnern wirklich an das Bild von Intoxikationen und die Einspritzungen von Blut thyreodektomierter Hunde, welche Krämpfe machen, sowie die Anwesenheit toxischer Substanzen im Urin, sprechen allerdings dafür, dass solche im Blute vorhanden sind und durch die Nieren abgeschieden werden. Diese Anschauung ist auch zur Erklärung der Basedow'schen Krankheit herbeigezogen worden.

Nach Langendorff würde das Sekret, das Colloid, aus den colloid entarteten Epithelzellen in die Hohlräume der Follikel abgegeben und von da durch stellenweises Usurieren des Epithels auch in die Lymphräume gelangen, wo es deponiert bleibt. Die Schilddrüse wäre demnach geradezu eine Vorratsdrüse, deren Aufgabe es wohl sei, das Blut von unnützen oder sogar unheilvollen Substanzen zu reinigen. Wie aber durch

allmählichen Wasserverlust, Schwinden des Epithels und durch Bildung neuer Follikel Platz für das sich immer neu bildende Sekret geschaffen werden soll, ist nicht recht einzusehen.

Podack dagegen kommt zum Schluss, dass das Colloid aus den endothyreoidalen Lymphgefässen auch weiter in die perithyreoidalen gelange und dann gemischt mit der Lymphe des Halses dem Blute zugeführt werde. Hürthle (Breslau) hält nach seinen Untersuchungen dafür, dass der Colloidinhalt der Follikel allerdings vom Protoplasma der Epithelzellen stammt, aber teils rein secerniert werde, teils durch Platzen der Epithelzellen. Der Übertritt in die interfollikularen Lymphräume würde für das rein secernierte Colloid durch Intercellulargänge stattfinden, im anderen Fall durch die infolge Ruptur der Follikelwand entstandene Öffnung. Fest steht eigentlich nur die schon von Schiff erbrachte Thatsache, dass die Schilddrüse unentbehrlich ist, und wenn auch die Funktion des genaueren noch nicht bekannt ist, so dürfen wir doch annehmen, dass sie in einer Regulierung des Stoffwechsels besteht.

Wie andere Drüsen, so zeigt auch die Thyreoidea nach Wegfall eines Lappens kompensatorische Hypertrophie des andern (Wagner, Horsley, v. Eiselsberg, Breisacher), aber nur bei jugendlichen Individuen mit regem Stoffwechsel, was Horsley besonders betont. Dann kommt auch Regeneration von entferntem Gewebe vor, indem das Epithel der Alveolen in das Bindegewebe hinein wächst und neue Acini schafft, welche zuerst ohne Lumen sind, dann Hohlraum und zuletzt colloiden Inhalt bekommen. Diese von Canalis, Ribbert und Neumeister gemachten Beobachtungen von örtlicher Regeneration, sowie die compensatorische Hypertrophie sind neuerdings von Beresowsky bestätigt worden.

Auffallend ist es, dass wir noch nichts über die Zeit wissen, wann die Schilddrüse ihre Funktion beginnt. Wölfler nimmt an, die Sekretion beginne am Ende der Foetalzeit oder bald nach der Geburt. Horsley glaubt, die Schilddrüse stehe schon vor der Geburt in Thätigkeit, habe die grösste Bedeutung während der Wachstumsperiode und sinke im Wert, sobald die allgemeinen vitalen Prozesse abnehmen. Er stützt diese Ansicht auf den Befund bei Phthisis, welchen Defaucamberge unter Cornil machte. Die sekretorische Thätigkeit der Drüse war herabgesetzt, die colloide Substanz aus den Acini verschwunden, welche wieder den Epithelialzylindern der Embryonalzeit glichen. Dann beruft er sich auf die Thatsache, dass für unausgewachsene Tiere der Schilddrüsenverlust viel gefährlicher sei. Nielsen möchte der Schilddrüse eine viel frühere und sehr wichtige Funktion vindicieren. Weil beim Wegfall der Schilddrüse eine Mucinablagerung im Bindegewebe stattfindet, so hält er es für möglich, dass sie bei der Umbildung des Schleimgewebes in Bindegewebe während

des 3. Foetalmonates beteiligt sein könnte. Um diese Zeit würde also die Thätigkeit beginnen und durch das Drüsensekret das mucinhaltige Schleimgewebe in leimgebendes Bindegewebe verwandelt. Fehlt das Drüsensekret, wie es bei dem später zu besprechenden Myxoedem der Fall ist, so entsteht eben wieder Schleimgewebe statt Bindegewebe, es tritt der embryonale Zustand ein.

Mit der Anführung dieser Anschauungen sollte nur gezeigt werden, dass wir über die Zeit des Beginnes der Schilddrüsenfunktion noch nichts wissen.

Nicht besser als über die Aufgabe der Schilddrüse sind wir über diejenige der Nebenschilddrüsen unterrichtet. Nach den experimentellen Forschungen von Gley und Hofmeister, sowie nach den klinischen Beobachtungen von Kocher, welche ich bestätigen konnte, dürfen wir annehmen, dass die Nebenschilddrüsen und accessorische Knoten wenigstens teilweise die Funktion der entfernten Schilddrüse übernehmen können, somit funktionell nicht mit derselben differieren. Wir kommen bei der Besprechung des Myxoedems darauf zurück.

Die Schilddrüse ist Erkrankungen ausgesetzt wie andere Organe. Es treten in derselben akute Entzündungen auf; sie erleidet Atrophie und Hypertrophie und erkrankt sarkomatös, carcinomatös, sowie an Tuberkulose, Actinomykose und Lues. Die letzteren drei Prozesse sind jedoch selten und auch die Atrophie ist nicht häufig. Schon viel mehr finden sich maligne Tumoren, und zwar sowohl vom normalen Drüsengewebe ausgehend, wie auch auf dem Boden der hypertrophischen Schilddrüse, des Kropfes, welcher die weitaus verbreitetste Krankheit dieses Organes ist.

Bei der Atrophie der Schilddrüse handelt es sich wahrscheinlich um eine Entzündung, deren erstes Stadium in kleinzelliger Infiltration besteht und deren Schlussresultat eine Schrumpfung ist. Das Parenchym geht nach und nach so verloren, dass zuletzt nur noch in dem übrig bleibenden feinen Bindegewebe kleine Inselchen von runden Zellen eingestreut sind, die Überreste der Acini (Prudden, Myxoedemkommission).

Die Hypertrophie der Schilddrüse, welche die gewöhnlichen Drüsenlappen, wie auch Nebenschilddrüsen (Hofmeister) befällt, zeigt die verschiedenartigsten anatomischen Bilder, welche jedoch nur als verschiedene Endresultate ein und desselben Krankheitsprozesses zu betrachten sind. Man beobachtet am häufigsten die auf einfacher Vermehrung des normalen Drüsengewebes beruhende hyperplastische Struma. Konfluieren die mit colloider Flüssigkeit gefüllten Bläschen zu grösseren Hohlräumen, so entsteht der Colloidkropf, und wenn in weiterer Progredienz noch grössere und oft unregelmässige Hohlräume sich bilden, so ist der Cystenkropf das Produkt. Durch Blutungen aus der Wandung kann die gelblichklare

Flüssigkeit desselben in einen braunen Inhalt verwandelt werden. Wird die Volumszunahme des Organes namentlich durch Erweiterung der Gefässe bedingt, so haben wir die Form der Struma vasculosa, und wenn sich harte bindegewebige Partieen, Kalk- oder Knochenlamellen entwickeln, die Struma fibrosa, calcificans und ossificans vor uns. Was die Ätiologie der Erkrankungen der Schilddrüse anbelangt, so entsteht die akute Entzündung, wie in anderen Organen, durch Infektion, sei es, dass die Erreger primär in derselben zur Thätigkeit gelangen oder metastatisch von anderen Herden aus hineingebracht werden.

Die Ursachen der Atrophie kennt man noch nicht. Als prädisponierende Momente werden für das Entstehen derselben Heredität, Tuberkulose, Nervosität, Gehirnkrankheiten, Gebärmutterblutungen und viele Schwangerschaften aufgeführt.

Auch für die Hypertrophie gibt es solche Gelegenheitsursachen. Sexuelle Reizung, Schwangerschaft und Uterustumoren können die Schilddrüse vorübergehend und bleibend zur Vergrösserung bringen. Trompetenblasen, Schreien, Jodeln etc. führt nicht selten zur Hypertrophie. Allein die schweren Kropfendemieen können dadurch nicht erklärt werden. Die wichtigsten Beobachtungen sprechen dafür, dass diese durch ein organisches Miasma erzeugt werden, welches an gewissen marinen Ablagerungen unserer Erdrinde haftet und durch das Trinkwasser in den Körper gelangt. Wir kommen später ausführlicher hierauf zurück.

## II. Einfluss der Erkrankungen der Schilddrüse auf die Funktion derselben.

Die Entzündungen der Schilddrüse endigen meist mit eiteriger Schmelzung und gehen bei richtiger Behandlung in Heilung über.

Während des Bestehens werden nur diejenigen lokalen Symptome beobachtet, welche der Druck des infiltrierten und vergrösserten Organes auf die Nachbarorgane ausübt, ähnlich wie die malignen Tumoren und jene allgemeinen, welche überhaupt Begleiterscheinungen von Phlegmonen sind.

Die malignen Tumoren zerstören das Schilddrüsengewebe und führen, wenn nicht rechtzeitig und vollständig exstirpiert, den Tod durch Progredienz auf die grossen Halsgefässe, den Kehlkopf und die Trachea herbei oder durch Marasmus des ganzen Körpers. Sie verhalten sich ganz wie die bösartigen Neubildungen anderer Organe.

Von den Erkrankungen der Schilddrüse macht nur eine einzige Störung der Funktion, nämlich die Atrophie. In ganz vereinzelten Fällen ist eine solche auch bei Aktinomykose und Lues beobachtet, niemals aber bei der Hypertrophie.

Wir werden in einem späteren Abschnitt den Beweis hierfür leisten und wollen uns nun in erster Linie mit dem Krankheitsbild befassen, welches dem Wegfall der Schilddrüsenfunktion folgt. Diese wird mit dem Fortschreiten einer Atrophie immer mehr reduziert und hört endlich ganz auf. Es entwickelt sich alsdann ein ganz typischer Symptomenkomplex, welcher zuerst von W. Gull vor zwei Jahrzehnten als kretinoider Zustand von Frauen in vorgerückterem Alter beschrieben wurde. Andere englische Beobachter nannten die Krankheit wegen der charakteristischen Schwellung der Haut Myxoedem; Charcot legte ihr den Namen Cachexia pachydermica bei und da sich einige Ähnlichkeit mit dem Kretinismus zeigte, stellte er eine besondere Form derselben, die myxomatöse, auf.

Diese seltene und sporadische Krankheit wurde namentlich in England beobachtet; es sind nun aber auch aus Amerika, Deutschland und den romanischen Ländern Fälle bekannt. Sie befällt besonders weibliche Individuen im Alter von 30—50 Jahren und entwickelt sich langsam, aber progredient. Charakterisiert ist sie in der äusseren Erscheinung durch trockene schlaffe Haut, welche oedemähnlich geschwellt ist und mitunter abschilfert. Im Gegensatz zum gewöhnlichen Oedem entstehen aber keine Fingereindrücke. Die Haare und Nägel werden brüchig. Durch die Hautschwellung entwickelt sich alsdann eine eigenartige Physiognomie mit rohen stupiden Gesichtszügen, dicker stumpfer Nase und wulstigen Lippen. Die Hände werden spatenförmig oder maulwurfstatzenartig. Da auch die Schleimhäute infiltriert werden, ist die Zunge dick und schwer beweglich. Die Sensibilität ist herabgesetzt und die Motilität verlangsamt; es entseht ein unsicherer schwankender Gang. Die Sinnesorgane erleiden meistens eine Schwächung. Die Zirkulation ist verlangsamt, die Respiration und Hautperspiration herabgesetzt, die Temperation subnormal, die Verdauung schlecht und die Menstruation gestört. Die physischen Funktionen werden ebenfalls alteriert; es entwickelt sich Gedächtnisschwäche, Verlangsamung des Denkprozesses und schwerfällige Sprache. Das ganze Bild macht den Eindruck, als ob die Thätigkeit des Körpers nach allen Richtungen herabgesetzt wäre. Die pathologisch-anatomischen Veränderungen, deren Kenntnis wir namentlich Prudden (New-York) und der englischen Myxoedemkommission verdanken, besteht in einer schleimigen Hypertrophie der Haut, mit Erweiterung der Talgdrüsen neben Erweiterung der Drüsen und Haarfollikel. Das Corium ist in den oberflächlichen Schichten wie mit halbflüssiger Substanz infiltriert, die Lymphräume erweitert, das subkutane Gewebe oedematös-gelatinös mit kleinen zarten Bindegewebsbündeln. Die Arterienwände sind in den verschiedensten Organen verdickt, atheromatös, stellenweise amyloid entartet und brüchig. Das Blut ist wässerig, die

roten Blutkörperchen abnorm gross, aber vermindert. Das spezifische Gewicht ist bis auf 1,063 erhöht, die Trockenrückstände vermehrt und der Fibringehalt herabgesetzt (Kräpelin). Sekundär entwickelt sich dann Endarteritis, Nephritis und Hepatitis mit Störungen am Herzen, Ergüssen in seröse Räume und wirklichen Oedemen; auch treten schwerere Erscheinungen seitens des Gehirnes mit Sinnestäuschungen, Delirien, Melancholie und Blödsinn mässigen Grades auf. Auf seltener Basis hat Köhler (Berlin) das Myxoedem entstehen sehen. Im einen Falle handelte es sich um Syphilis, im anderen um Aktinomykose der Schilddrüse. Beide wurden geheilt durch antisyphilitische Behandlung und durch Auslöffelung. Es scheint hier der noch gesunde Theil des Organes vom erkrankten in der Funktion sehr stark beeinträchtigt gewesen zu sein.

Der Symptomenkomplex des Myxoedems wird nun aber nicht nur bei Atrophie der Schilddrüse, sondern auch bei vollständiger Entfernung derselben beobachtet. Reverdin war der erste, welcher darauf aufmerksam machte (1882). Er sah die Krankheit 2—3 Monate nach der Strumektomie auftreten und vermied von da an in richtiger Würdigung der Thatsache die Totalexstirpation des Kropfes. Bei Einzelnen erwähnt er auch schwere Erscheinungen des Zentralnervensystems in Form von tetanischen Krämpfen. Bei der Bestätigung der Entdeckung von Reverdin (Kocher, Grundler, Baumgärtner, Mikulicz, v. Eiselsberg u. A.) machte Kocher alsdann darauf aufmerksam, dass die Körperentwickelung junger Individuen zurückbleibt und v. Eiselsberg betonte besonders das Auftreten der Tetanie im Anschluss an Kropfoperationen. Er wies auch experimentell und durch weitere Sichtung des Materiales der Billroth'schen Klinik nach, dass nicht nur die Totalexstirpation, sondern schon die Entfernung des grössten Theiles der Schilddrüse die geschilderte Krankheit hervorrufen kann. Sie bleibt nach allen bisherigen Erfahrungen nur aus, wenn genügend Drüsensubstanz zurückgelassen wurde und nicht etwa durch Eiterung zu Grunde geht oder wenn Neben- und accessorische Schilddrüsen die Funktion übernehmen. Die Londoner Myxoedemkommission hat nur bei 24% der Totalexstirpationen die Erkrankung gefunden, Wölfler in ⅔ der Fälle und v. Eiselsberg bei 70%. Diese Differenzen rühren davon her, dass eben oft keine Totalexstirpation im anatomischen Sinne vorlag oder Nebenschilddrüsen existierten, welche übersehen wurden. Ich habe unter meinen etwas über 200 zählenden Kropfoperationen die Erkrankung siebenmal eintreten sehen. Fünf dieser Fälle sind in Volkmanns klinischen Vorträgen (No. 357, 1890) publiziert. Nur bei zwei Kranken lag vollständige Strumektomie vor: die Eine (Fall 4) starb nach einer dreiwöchigen Dauer der Krankheit, deren Bild ganz von der Tetanie beherrscht wurde. Bei der Anderen (Fall 5) trat zuerst Tetanie auf, welchem

ein typisches Myxoedem folgte. Nach Implantation von Schilddrüsengewebe in die Bauchhöhle verschwand, wie sie gekommen, zuerst die Tetanie und dann das Myxoedem. Ein Recidiv wurde nochmals durch Implantation beseitigt, aber auch nur vorübergehend. Die Kranke starb 40 Monate nach ihrer Kropfoperation, als sie eben zur dritten Implantation kommen sollte. Die implantierten Schilddrüsenstücke waren resorbiert und es fanden sich an deren Stelle nur noch bindegewebige Knoten vor.

Bei zwei weiteren noch nicht veröffentlichten Fällen habe ich ein mehr als wallnussgrosses Stück zurückgelassen; es machte das lange nicht $^1/_4$ der Struma aus, wie in den von v. Eiselsberg publizierten Fällen aus der Billrothschen Klinik. Es genügte dies aber auch nicht und beide Kranke, ein 9jähriges Mädchen und ein 35jähriger Mann, erlagen unter den heftigsten tetanischen Anfällen am 10. resp. 8. Tag nach der Kropfoperation. Beim Mädchen trat der Tod sehr plötzlich und unerwartet ein, als wir schon zur Implantation bereit waren und beim Mann blieb die am 7. Tag gemachte Einpflanzung einer Hundeschilddrüse wirkungslos, obschon sie nach 24 Stunden fest mit dem Peritonealüberzug verlöthet war; die Operation war offenbar verspätet.

Bemerkenswert ist es, dass bei allen drei Kranken, welche rasch an den Folgen der Kropfoperation starben, lobuläre Pneumonie gefunden wurde, ganz wie bei einer Basedowkranken, bei welcher nach partieller Strumektomie in 24 Stunden ohne Tetanie ein tötlicher Ausgang erfolgte, obschon der ganze Mittellappen stehen geblieben war. Es ist für mich fraglich, ob (trotz Fehlens der Tetanie) hier nicht der Tod durch allzu grosse Beschränkung der Schilddrüsenfunktion erfolgte. Eine an Hypersekretion gewöhnte Person ist vielleicht empfindlicher als normale. Auf komplizierende Lungenentzündung bei thyreoidektomierten Kaninchen macht auch Capobianco aufmerksam. Diesen 4 Todesfällen stehen 3 Patienten gegenüber, bei welchen Heilung eintrat (Volkmann, 357, No. 1, 2, 3). Sie erfolgte bei einer 54jährigen Frau, welche 40 Tage lang an Tetanie litt, und bei anderen weiblichen Individuen, welche niemals tetanische Anfälle hatten, wohl aber 5 resp. 6 Monate lang an Myxoedem litten. Bei allen dreien haben sich im Verlaufe der Krankheit ein oder zwei Haselnuss bis Wallnuss grosse Knoten von Schilddrüsengewebe entwickelt.

Es verträgt nun jedenfalls, je nach individueller Disposition, der Eine den Ausfall der Schilddrüsenfunktion schlechter als der Andere. Im grossen Ganzen aber zeigt es sich doch, dass, wenigstens beim Menschen, rascher Wegfall des ganzen Organes oder des grössten Teiles zuerst jene heftigen Reizerscheinungen des Zentralnervensystems, die Tetanie hervorruft, während da, wo noch einigermafsen funktionierende Substanz zurübleibt, von Anfang an nur die milderen und mehr chronischen Symptome des Myxoedems

sich entwickeln, wie bei der Atrophie. Eine eigene Krankheit wird wohl Niemand aus der Tetanie nach Kropfoperationen machen wollen, sie ist einfach ein Zeichen starker Gehirnreizung nach Ausfall oder starker Herabsetzung der Schilddrüsenfunktion; sie ist ein Symptom des Myxoedema operativum. Wohl ebensowenig wird man heute noch die Identität des Myxoedema atrophicum und operativum bestreiten. Eine Differenz besteht nur darin, dass die Schilddrüsenfunktion durch Atrophie langsam zu Grunde geht und sich daher die Folgezustände auch langsam einstellen, während bei der raschen operativen Beseitigung sich in vielen Fällen auch akute Erscheinungen zeigen, die Tetanie. Deshalb den beiden Krankheitsbildern andere Namen zu geben, hat keinen Zweck; wir behalten auch die Bezeichnungen des Myxoedema atrophicum und operativum bei.

Die Entdeckung des letzteren durch Reverdin und die folgenden Bestätigungen haben zahlreiche Forscher zu experimentellen Untersuchungen veranlasst (Fuhr, Munk, Ewald, Rogowitsch, Schulze, Stieda, Horsley, Breisacher, Gley, Christiani, Hofmeister, v. Eiselsberg u. A.). Um die Wirkung des Wegfalles der Schilddrüse zu eruieren, wurde den verschiedensten Tieren (Affe, Hund, Katze, Kaninchen, Ratten, Tauben, Eidechsen, Nattern, Ottern, Blindschleichen) dieses Organ exstirpiert.

Besonderes Verdienst hat sich dabei Victor Horsley erworben, dessen Resultate namentlich von Fuhr bestätigt wurden. H. Munk glaubte aus seinen Experimenten schliessen zu dürfen, dass die Krankheitssymptome des Myxoedems von Reizungen der Nerven im Operationsgebiete herrühren; allein die Krankheit entsteht auch bei tadelloser Primärheilung ohne entzündliche Reizung. Seine Theorie hat keine Unterstützung erfahren und es sprechen die späteren Experimente dagegen. Ebensowenig kann das Myxoedem durch Reizung des Sympathikus und Rekurrens (Baumgärtner) oder durch Atrophie der Trachea mit Verminderung der Luftzufuhr (Kocher) erklärt werden.

Das Schlussresultat geht dahin, dass die Wirbeltiere den Wegfall der Schilddrüse nicht ertragen und dass sie unter den nämlichen akuten und chronischen Symptomen erkranken, wie man sie beim Menschen nach Atrophie oder Exstirpation beobachtet. Wenn zuweilen der eine oder andere Experimentator Ausnahmen sah, so haben Kontrollversuche jeweilen ergeben, dass entweder gar nicht die Schilddrüse exstirpiert worden war oder diese nicht ganz, oder dass Nebenschilddrüsen vikariierend eingetreten waren. Immerhin scheinen doch nicht alle Tiere gleich zu reagieren und namentlich die Nahrungsweise und Temperatur von Einfluss zu sein. Horsleys thyreoidektomierte Affen blieben bei erhöhter Temperatur 5 mal so lange am Leben, als in gewöhnlicher Zimmertemperatur, was Lanz auch an Hunden bestätigte. Dann tritt die Reaktion des Schilddrüsenwegfalles bei

den Karnivoren jedenfalls akuter auf als bei den Herbivoren. Beim Hund wird das Krankheitsbild durch Milchnahrung (Breisacher) und Genuss von gekochtem Fleisch bedeutend gemildert, während das Verabfolgen von Bouillon die Symptome steigert. Die Befunde von Gley und Christiani jedoch, nach welchen Nagetiere ebenso akut an Myxoedem zu Grunde gehen können, wie Fleischfresser, deuten darauf hin, dass wahrscheinlich mehr die Ausbildung von Nebenschilddrüsen und vielleicht auch vikariierendes Eintreten anderer Organe, auch wenn es ungenügend ist, die Differenzen bedingen kann.

Das klinische Bild der thyreoidektomierten Tiere differiert von denjenigen beim Menschen wenig, bei höher organisierten Tieren gar nicht. Zwischen der Tetanie, wie ich sie an Menschen sah, und derjenigen bei Hunden konnte kein Unterschied gemacht werden. Auch der myxoematöse Zustand ist im grossen Ganzen der nämliche; einer unserer Hunde, welcher offenbar noch etwas Drüsengewebe hatte und nicht an der Tetanie zu Grunde ging, bot den nämlichen Anblick, wie wir ihn vom Krankenbette her kannten. Er hatte gedunsenes plumpes Aussehen mit struppigen Haaren, war apathisch, langsam in den Bewegungen und wenig intelligent. Hofmeister und v. Eiselsberg schildern den Zustand ihrer Versuchstiere (Affe, Schaf, Ziege, Schwein, Kaninchen) ganz ebenso und illustrieren denselben durch gute Abbildungen. Nur fand Hofmeister bei seinen Kaninchen die schleimige Hautinfiltration nicht, während sie bei den anderen höheren Tieren konstatiert ist.

Ewald und Lanz machen noch auf die Herabsetzung des Blutdruckes aufmerksam, Schwarz und Schultze (Dorpat) auf die gesteigerte elektrische Reizbarkeit. Vermehren sodann fand zuerst, dass die Myxoedemkranken bedeutend weniger Stickstoff ausscheiden, als durch die Nahrung eingeführt wird.

Die Folgezustände des Wegfalls der Schilddrüse äussern sich auch in Bezug auf unausgewachsene Individuen bei den Versuchstieren ganz so, wie es Kocher beim Menschen beschrieben hat. Das Wachstum wird gestört, das Skelett bleibt in seiner Entwickelung zurück und mit ihm der ganze Körper. In vorzüglicher Weise haben dies Hofmeister und v. Eiselsberg in ihren neuesten Arbeiten nachgewiesen; sie veranschaulichen ihre Resultate durch zahlreiche Bilder ganzer Tiere und einzelner Skeletteile. Wir gehen an anderer Stelle näher darauf ein.

So dürfen wir sagen, dass das Experiment beim Tier dieselben Störungen des Körperhaushaltes macht, wie sie am Menschen beobachtet sind. Rascher Wegfall des ganzen Organes oder des grössten Teiles bedingt die akute Form, während da, wo noch etwas Schilddrüsensubstanz oder Nebenschilddrüsen bleiben, der chronische Verlauf sich einstellt, und

zwar mit Heilung, wenn genügende Regeneration der Drüsensubstanz sich entwickelt, mit tödlichem Ausgang, wenn dies nicht der Fall ist, sondern auch der Rest zu Grunde geht.

Von grosser Wichtigkeit sind nun die pathologisch-anatomischen Befunde. Wenn sie auch noch kein abgeschlossenes Bild geben, so sind sie doch von grosser Bedeutung für die weitere Forschung und besonders für die Frage, ob die Schilddrüsenfunktion durch andere Drüsen ersetzt werden könne. Wir beginnen mit letzterer Frage.

Als ganz sicher vikarierende Organe sind die Nebenschilddrüsen und accessorische zu betrachten. Den Funden solcher bei Menschen, welche von Myxoedema operativum sich erholten, stehen diejenigen Fuhrs und Gleys beim Tiere vollständig zur Seite. Nach ihm besitzen die Kaninchen in ihren Nebenschilddrüsen Organe, welche wenigstens bei erwachsenen Tieren die Funktion der Hauptdrüse übernehmen. Die Entfernung dieser ist nicht tödlich, wohl aber das Mitentfernen beider Nebenschilddrüsen. Eine einzige genügt oft nicht, um die Funktion zu besorgen.

Hofmeister hat sodann gezeigt, dass bei jugendlichen Individuen die Nebenschilddrüsen nicht so gut vikarieren, wie bei Erwachsenen. »Sie haben zur gedeihlichen Entwickelung ihres wachsenden Organismus eine grössere Quantität Schilddrüsensubstanz nötig, als die ausgewachsenen zur Erhaltung des fertigen bedürfen.« Später kann auch die Nebenschilddrüse entfernt werden, ohne dass der bereits krankhafte Zustand des Tieres sich deshalb verschlimmert. Es findet eine Accommodation an den thyreopriven Zustand statt, vielleicht durch vikarierende Ausbildung anderer Organe. Eine Restitutio ad integrum, wie sie beim Menschen beobachtet ist, kommt erfahrungsgemäss nicht zustande.

Gley hat nun bei solchen in Funktion tretenden Nebenschilddrüsen nicht nur eine Volumszunahme beobachtet, er glaubt auch wahrgenommen zu haben, dass sie an Stelle des embryonalen Zustandes der Schilddrüse die Struktur der erwachsenen annehmen.

Hofmeister dagegen fand in solchen vikarierenden Nebenschilddrüsen von Kaninchen nie die follikuläre Anordnung mit Colloidbläschen, sondern eher das Bild, wie es die Hypophyse zeigt.

Dieses Organ, welches nach Abstammung und anatomischem Bau der Schilddrüse ähnlich ist, soll auch eine ähnliche Funktion besitzen. Pisenti und Viola kommen durch ihre Untersuchungen zur Ansicht, dass die im Innern der Follikel sich bildende Substanz, welche colloider Natur ist, ähnlich wie bei der Schilddrüse in interfollikuläre Lymphräume übergeht und dem Blute zugeführt wird.

Rogowitsch hat nun gezeigt, dass das Grössenverhältnis der Hypophyse zur Schilddrüse bei verschiedenen Tierarten differiert. Beim Kaninchen

ist die letztere 3 mal so gross als die erstere, beim Hund 15—20 mal. Es ist nun wirklich auffallend, dass gerade die Kaninchen, welche die Entfernung der Schilddrüse doch leichter ertragen als die Hunde, eine relativ grössere Hypophyse haben. Bei thyreoidektomierten Kaninchen fand der nämliche Forscher schon von der zweiten Woche an eine Veränderung derselben, bestehend in Hyperämie, Vermehrung des Protoplasmas und vermehrter Colloidentwickelung. Es glaubt, dass es sich um echte Hypertrophie handelt mit erhöhter Thätigkeit, welche vikarierend für die verlorene Schilddrüse eintritt. Es würde durch dieselbe eine Anpassung an den thyreopriven Zustand, wenigstens für einige Zeit, ermöglicht.

Stieda tritt in Bestätigung der Befunde von Rogowitsch dieser Anschauung bei. Auch Gley fand die Hypertrophie nach Thyreoidektomie. Hofmeister hat bei seinen Experimenten ebenfalls nachgewiesen, dass die Hypophyse nach Thyreoidektomie sich progressiv vergrössert und die Sella turcica ausweitet. Er hält dies ebenfalls für compensatorische Hypertrophie, welche um so grösser wird, je länger die Tiere am Leben bleiben.

Beim Menschen sind nur vereinzelte Beobachtungen gemacht, nach welchen Kretinen, Kropfige und Myxomatöse eine lange tiefe Sella turcica mit hypertrophischer Hypophyse haben sollen (Boyce und Beadles, Pisenti und Viola, Bourneville und Bricon, Dolega). Schönemann dagegen hat beim Menschen eine Hypertrophie dieses Organes bei strumöser oder carcinomatöser Entartung der Schilddrüse nicht finden können, wohl aber Veränderungen, welche er für Produkte derselben Krankheitsursache hält, eine parallel der Schilddrüsenveränderung gehende strumöse Entartung der Hypophyse.

Die Versuche von Gley, Vassale und Sacchi, durch Entfernung der Hypophyse ihre Stellung im Körperhaushalt zu ergründen, haben keine positiven Resultate gehabt und bei der subkutanen und intraperitonealen Implantation von Hypophysen, wie sie Lanz am Hunde machte, wurden dieselben resorbiert und der Thyreoïdektomie folgte das Myxoedem.

So sind die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Hypophyse noch nicht im entferntesten aufgeklärt. Die Resultate gewissenhafter Forscher, wie Rogowitsch, Stieda, Hofmeister und anderer, sprechen aber doch dafür, dass eine Analogie in der Funktion beider besteht und dass, wie Hofmeister sich ausdrückt, »die Hypophyse im Stande ist, den Ausfall der Schilddrüse durch vikariierende Hypertrophie mit der Zeit wenigstens teilweise zu kompensieren«.

Auch zu anderen Drüsen hat man geglaubt Beziehungen gefunden zu haben, so zu den Nebennieren, der Milz und der Thymus. Dass die Nebennieren in keinerlei Zusammenhang mit der Schilddrüse stehen, hat schon Schiff nachgewiesen. Eine vikariierende Hypertrophie der Thymus-

drüse, wie sie Marie bei einem Myxoedem sah, konnte Hofmeister bei seinen Versuchen nicht finden; vielmehr waren die Thymusdrüse und die Milz bei den operierten Tieren kleiner und leichter als bei den Kontrolltieren.

Beziehungen zu der Milz sind von Zesas behauptet worden. Die Experimente verschiedener Forscher (Sanguirico und Canalis, Albertoni und Tizzoni, Gley, Hofmeister, de Quervin) haben aber nachgewiesen, dass solche nicht bestehen und von einer Vertretung der Schilddrüse durch die Milz keine Rede sein kann. Damit decken sich auch die Beobachtungen an Menschen, welche an Myxoedem starben. Bei den von mir obduzierten vier Leichen war die Milz normal.

Was nun die weiteren pathologisch-anatomischen Befunde betrifft, so sind dieselben für das Respirationssystem negativ und beim Verdauungstraktus ist nur zu bemerken, dass Hofmeister denselben bei thyreoidektomierten Kaninchen schwerer fand als bei den Kontrolltieren. Er führt dies auf die langsamere Verdauung zurück.

In den Zirkulationsorganen hat v. Eiselsberg die Endarteritis bei den Versuchstieren beobachtet, wie sie auch beim Myxoedem des Menschen gefunden wird. Es ist dies derselbe Verkalkungsprozess, wie er sonst dem senilen Organismus eigen ist.

Ebenso ist die Blutveränderung mit Zunahme der weissen Blutkörperchen konstatiert (de Quervin, Lanz), dagegen konnte Hofmeister bei seinen Kaninchen niemals eine myxoedematöse Hautinfiltration finden.

Im Urogenitalsystem sind einige wichtige Befunde zu verzeichnen. Während beim Menschen Nephritis mit Albuminurie erst sekundär getroffen wird, haben verschiedene Experimentatoren (Herzen, Albertoni, Tizzoni, Horsley, Gley) wenigstens zeitweise Albuminurie schon frühe auftreten sehen und andere (Alanzo, Hascovec) konstatierten an thyreoidektomierten Hunden akute Nephritis. Bei den Kaninchen konnte Hofmeister niemals Eiweissabsonderung finden und nur in 2 Fällen eine akute superfizielle Nephritis. Er fand aber eine eigentümliche keinem bekannten Krankheitsprozess eigene Veränderung in den Epithelien der Tubuli contorti, welche im Auftreten zahlreicher Vacuolen im Protoplasma bestand. Grösse und Zahl derselben sind sehr wechselnd. Es scheint, dass akute entzündliche Zustände der Nieren bei Tieren, welche den Verlust der Schilddrüse schwerer ertragen wie die Hunde, eher auftreten, während bei den anderen sich sekundäre Veränderungnn zeigen.

In den Ovarien der jungen Kaninchen fand Hofmeister follikuläre Hypertrophie oder Schrumpfung der Follikel und vermutet, dass dieser Prozess schliesslich zum Untergang sämtlicher Follikel mit Sterilität führen müsste. Beim Menschen ist Amenorrhoe oft konstatiert worden und bei

dem von mir durch Implantation vorübergehend geheilten Fall M. B. cessierten die Menses ein ganzes Jahr, stellten sich dann aber wieder regelmässig ein, um beim Recidiv wieder zu pausieren. Die Untersuchung der Ovarien unterblieb leider, wie in den beiden anderen Fällen.

Die Hoden der thyreoidektomierten Kaninchen waren nach Hofmeister teils ganz im Zustande der Ruhe, teils zeigten sie geringe Spermaproduktion, also jedenfalls eine Beeinträchtigung der Funktion. Es stimmt dies mit der Beobachtung von Lanz, welcher beim Hunde Mangel an beweglichen Samenfäden sah.

Im zentralen Nervensystem sind von Rogowitsch verschiedene Veränderungen beobachtet worden, welche spätere Untersucher nicht fanden. Kopp sieht nur die Quellung der Achsenzylinder als pathologisches Produkt an, de Quervin und Hofmeister haben gar nichts charakteristisches gefunden. Dasselbe gilt von den peripheren Nerven, an welchen Langhans und Kopp bei thyreoidektomierten Tieren und bei Kretinen zahlreiche Veränderungen glaubten gefunden zu haben, bestehend in Dilatation der Lymphspalten unter dem Perineurium mit Bildung von Blasenzellen und spindelförmigen Gebilden, Verdickung der Gefässwände und herdförmigen Fibrillenlagen an der Innenfläche des Perineuriums.

Nun hat aber Rénaut diese Befunde auch bei normalen Einhufern gesehen und Weiss (Schülerin von Langhans) konstatierte sie auch bei gesunden Hunden. So können die von Langhans beschriebenen Veränderungen weder als pathologische Produkte, noch überhaupt als spezifische Folgen des Ausfalls der Schilddrüsenfunktion angesehen werden.

Von ausserordentlicher Bedeutung sind die von Hofmeister und v. Eiselsberg am Skelette nachgewiesenen Wachstumsstörungen. Bei ihren Versuchstieren, die noch nicht ausgewachsen waren, blieb die Entwickelung des ganzen Knochengerüstes zurück und zwar ziemlich gleichmässig für alle Knochen.

Am meisten betroffen sind die langen Röhrenknochen und das Becken, etwas weniger der Schädel. Es beruht dies nach Hofmeister auf einer Hemmung des Verknöcherungsprozesses an den Knorpelscheiben der Epiphysen und an den Synostosen, besonders der Sakralwirbel und der Beckenknochen. Es ist wahrscheinlich, dass die Verknöcherung auch ganz ausbleibt, denn bei einem 11 Monate alten Kaninchen persistierten die Knorpellager noch.

Die mikroskopische Untersuchung der Knorpelstreifen ergab Verdickung derselben durch Quellung der Zwischensubstanz und blasige Auftreibung der Kapseln. Der Knorpel ist zellarm, die Kerne stehen weit auseinander; in vielen Kapseln finden sich wenig oder gar keine Zellen, sondern nur noch körniger Detritus. Die Verkalkungszone ist unregel-

mässig, mit kürzeren und rundlichen Markräumen. Indem einzelne Markräume weit in den Knorpel vordringen und andere zurückbleiben, entsteht eine ungleichmässige Einbruchslinie. Hofmeister definiert die Krankheit als »Herabsetzung der normalen Zellwucherung, Quellung und Zerklüftung der Grundsubstanz, bei ganz jungen Tieren verbunden mit blasiger Auftreibung der Knorpelhöhlen und Schrumpfung, ja sogar teilweisem Untergang der Zellen«. Diese spezifische Degeneration lässt sich keinem der bekannten anatomischen Krankheitsbegriffe ohne weiteres einfügen, aber im Vergleich mit der von E. Kaufmann geschilderten foetalen Rachitis findet Hofmeister eine solche Ähnlichkeit, dass er sie mit dieser für identisch hält und mit Rücksicht auf die Ätiologie Chondrodystrophia thyreopriva nennt. Auf seine weiteren Deduktionen werden wir an anderer Stelle eintreten.

So haben die zahlreichen Experimente gezeigt, dass auch bei den Wirbeltieren dem Wegfall der Schilddrüsenfunktion jene Dyskrasie folgt, welche man beim Menschen als Myxoedema atrophicum und operativum kennt. Die Identität ist unbestritten. Sie haben dann aber besonders die Erkenntnis der Wachstumsstörung gefördert, was von sehr grosser Tragweite ist.

Die Prognose des Myxoedems ist keine günstige. Eine vollständige Heilung tritt nur ein, wenn regeneriertes Drüsengewebe, Neben- oder accessorische Schilddrüsen die Funktion übernehmen. Auf die Hypophyse ist, wenigstens beim Menschen, nicht zu rechnen wenn sie vikariierend etwas leistet, so hilft sie vielleicht über die kritische Zeit hinweg, bis die soeben erwähnte Funktionsübernahme stattgefunden hat.

Die Therapie des Myxoedems hat auch keine ganz befriedigenden Erfolge aufzuweisen. Prophylaktisch muss natürlich stets darauf Bedacht genommen werden, dass genügend grosse und gut ernährte Mengen Drüsensubstanz zurückgelassen werden. Nach meinen beiden schlimmen Erfahrungen glaube ich, dass Stücke des Mittellappens sich weniger eignen und kleinere selbstständige Knoten, wenn solche vorhanden sind, grössere Sicherheit gewähren. Die Enukleation des Kropfes nach Socin bietet jedenfalls die beste Garantie zur Verhütung des operativen Myxoedems.

Die therapeutischen Mafsnahmen waren anfänglich rein symptomatische und hatten wenig Erfolg. Der Gedanke, nach dem Vorgange von Schiff die verlorene Schilddrüsenfunktion durch Implantation des Gewebes in die Bauchhöhle wieder zu gewinnen, wurde beim Menschen von mir und Kocher durchgeführt, hatte aber nur vorübergehenden Erfolg, weil die Drüsensubstanz resorbiert wird. Ob die Methode von v. Eiselsberg, welcher bei Tieren mit Erfolg zwischen Fascie und Peritoneum

implantierte, beim Menschen bessere Resultate gibt, muss noch erprobt werden. Vielfach hat die Implantation zu experimentellen Zwecken gedient.

Da nicht stets Drüsengewebe vom Menschen zur Hand ist, hat Horsley schon 1890 vorgeschlagen, Schafschilddrüsen zu verwenden; andere haben auch solche vom Kalb benützt.

Auf drei Arten wurden alsdann die tierischen Schilddrüsen resp. ihre Extrakte dem Körper einverleibt. Anfänglich wurden Injektionen gemacht (Murray, Howitz), aber wieder verlassen, weil zuweilen Abscesse entstanden und somit die Methode nicht ganz gefahrlos war. Zudem blieb auch, wie Ewald gezeigt hat, in seinem Falle die Wirkung aus. Dann versuchte man die Einführung in den Magen. Die Schilddrüse wurde roh oder gekocht zu essen gegeben (Makenzie), allein Schilddrüsensandwichs sind keine Delikatessen und so verfiel man auf die Pillen- und Tablettenform (White). Sie ist die heute übliche Art und es hat sich zur Zeit eine grossartige Therapie mit Schilddrüsentabletten entwickelt, welche sich aber schon nicht mehr im zulässigen Rahmen bewegt. Die »Substitutionstherapie« ist bereits zum Universalmittelschwindel geworden, indem die heterogensten Krankheiten damit behandelt werden.

Wir müssen bei derselben etwas verweilen und vorerst sehen, welche Wirkung der Genuss von Schilddrüsenextrakt auf den Organismus im allgemeinen hat. Ich stütze mich dabei auf die zahlreichen Publikationen, welche nicht alle angeführt werden können, sowie auf eigene Beobachtungen, welche mit den jetzt gebräuchlichen Tabletten (1 = 0,3 g Schilddrüsensubstanz, gemacht wurden.

Vor allem muss konstatiert werden, dass die Wirkung individuell eine sehr verschiedene ist und einzelne Personen sehr empfindlich sind. Bei Gesunden tritt oft schon bei mässigen Dosen das Symptomenbild einer Intoxikation auf. In erster Linie wird der Puls beschleunigt und zwar konstant, etwas weniger die Respiration. Es zeigt sich Kopfweh, Schwindel, Appetitlosigkeit, Erbrechen, Diarrhoe, allgemeine Abmattung und Gewichtsabnahme. Ich habe bei einer gesunden kräftigen Wärterin nach Genuss von 8 Tabletten innerhalb 8 Tagen aussetzen müssen, weil sie arbeitsunfähig wurde; die Gewichtsabnahme betrug 4 Kilo. Diese Erscheinungen deuten auf einen verstärkten Stoffwechsel, und es ist denn auch von Vermehren (Kopenhagen), Ord und anderen nachgewiesen worden, dass beim Genuss von Schilddrüsenextrakt die Diurese vermehrt und die Stickstoffausscheidung erhöht wird. Dies ist namentlich der Fall bei Myxoedematösen und bei senilen Individuen, welche darin ein sehr gleichartiges Verhalten zeigen. Ewald hat beim Genuss der Tabletten Harnzucker auftreten sehen. Die nämlichen Beobachtungen wie an Gesunden sind auch bei Kranken gemacht, welche der Substitutionstherapie mit Schilddrüsen

unterzogen wurden; man hat sie als unangenehme Nebenerscheinungen aufgeführt. Wenn einzelne Ärzte sie nicht sahen, so rührt dies vielleicht davon her, dass die Dosis und individuelle Disposition hier jedenfalls eine grosse Rolle spielen. Über das Verhalten der normalen Schilddrüse verlautet noch wenig; es sind wenigstens noch keine Versuche hierüber publiziert. Es lässt sich nun aber a priori denken, dass diesselbe in ihrer Funktion teilweise oder ganz eingestellt wird, sobald das von ihr zu liefernde Sekret in genügendem oder übergrossem Quantum durch den Magen dem Körper ein verleibt wird. Allerdings ist es noch sehr fraglich, ob die Tabletten überhaupt genau das Produkt der Schilddrüsenfunktion enthalten und ob nicht etwa noch andere Stoffe beigemengt sind. Bei strumös entarteten Schilddrüsen hat man in der Regel Abnahme des Volumens gesehen, jedoch nur in den ersten 8 Tagen (Reinhold, Bruns, Ewald, Kocher); eine vorübergehende Vergrösserung meldet Corkhill, bei einem Kinde hat Kocher eher eine Vergrösserung als eine Verkleinerung konstatiert, und ich sah bei einer Patientin eine ganz erhebliche Vergrösserung eintreten.

Während diese Erscheinung vorderhand nicht erklärlich ist, vielleicht aber auf Anschoppung des normalerweise weiter produzierten, aber nicht verbrauchten Sekretes, des Colloids, beruht, begreift sich die Verkleinerung sehr gut. Das noch aktionsfähige Gewebe der Schilddrüse wird durch die Substitution zur Inaktivität verurteilt und dadurch das Volumen vermindert. Ob bleibende Atrophie mit Schwund der Follikel eintritt, ist noch unbekannt, aber bei sehr langer Inaktivität nach Analogie anderer Organe nicht unmöglich.

In einem von Kocher entfernten Kropf, welcher mehrere Wochen mit Thyreoidinpillen behandelt worden war, fand Langhans ein gutes Drittel der Alveolen leer oder nur teilweise mit Colloid gefüllt. In einzelnen schien der colloide Inhalt zerfallen und in den leeren Bläschen resorbirt. Ribbert fand in einer grossen Struma, welche von uns 3 Wochen lang mit Tabletten behandelt worden war, ungewöhnlich viel Colloid in den Bindegewebsspalten, sonst nichts abweichendes, d. h. einfache Hyperplasie. Sie hatte sich etwas verkleinert, aber nur im Anfang der Cur; sie fühlte sich auch etwas derber an, war aber sonst makroskopisch von gewöhnlichem Aussehen und bestand aus hyperplastischem Gewebe. Die Ausschälung war eine sehr schwierige. Dass Cysten, colloid entartete Strumaknoten, überhaupt dass degenerierte Gewebe von der Substitutionstherapie unbeeinflusst bleiben, ist von Reinhold, Bruns, und Kocher konstatiert. Es ist also die Wirkung der Thyreoidtabletten dieselbe, wie die altbekannte des Jod; Hyperplasien gehen zurück, aber nicht immer und nicht ganz.

Die Substitution der Schilddrüse durch Zufuhr des Secretes vom Verdauungskanal aus ist in vielen Fällen von Myxoedema atrophicum und auch im einzelnen von M. operativum zur Anwendung gelangt. Von diesen ist das von Leichtenstern publizierte dadurch das interessanteste und wichtigste, dass es schon 10 Jahre bestanden hatte.

Die meisten Fälle sind in England publiziert worden, wo jedenfalls das Myxoedema atrophicum häufiger vorkommt, als anderwärts. Kaum $^1/_{10}$ betrifft Männer, meistens sind es Frauen im Alter von 27—65 Jahren. Das Resultat wird selten als Heilung taxiert, meistens als mehr oder weniger rasche Besserung. Diese ist aber nur eine temporäre, wie mehrfache Autoren erklären und wie es auch nicht anders zu erwarten steht. Sollen die Recidiven ausbleiben, so muss der Schilddrüsenextrakt continuierlich oder doch mit nicht allzulangen Aussetzungen verabreicht werden. Die Behandlung muss unter ärztlicher Controlle stehen, und es ist der Zustand des Herzens genau zu überwachen, da einige Todesfälle an Herzschwäche vorgekommen sind. Während auf diese Weise die Folgen des Ausfallens der Schilddrüsenfunktion wahrscheinlich für das ganze Leben verhindert, resp. aufgehoben werden können, hat diese Behandlung beim Myxoedema operativum noch eine besondere Bedeutung. Wenn wir gesehen haben, dass Heilungen durch Regeneration des Gewebes und durch Nebenschilddrüsen vorkommen, dass aber anderwärts auch bei Zurücklassen grösserer Drüsenreste der Tod eintreten kann, so haben wir in den Schilddrüsentabletten nun stets ein Mittel zur Hand, um bei dem acuten Auftreten der Tetanie die Lebensgefahr abzuwenden und es ist leicht möglich, dass wir durch dieselben den Drüsenresten Zeit zur Regeneration, den Nebenschilddrüsen Zeit zur Übernahme der Funktion verschaffen können. Deshalb ist bei aller Unvollkommenheit die Substitutionstherapie als eine entschiedene Errungenschaft zu bezeichnen. Sie hat aber auch der physiologischen Forschung Vorschub geleistet, indem sie wieder neue Anhaltspunkte für die Theorie gibt, welche der Schilddrüsenfunktion eine Aufgabe im Blutchemismus zuweist.

In welcher Weise leider auch diese noch unsicheren Erfolge wissenschaftlicher Forschungen schon praktisch im Sinne unserer Zeit verwendet werden, zeigen uns die Berichte über Behandlung verschiedenster Krankheitsprozesse und die Fabrikanzeigen der Tablettenlieferanten.

Bei sporadischem Kretinismus, foetaler Rachitis und Zwergwuchs wurden Schilddrüsentabletten verwendet, weil man diese offenbar für nahe verwandt oder identisch mit Myxoedem hält und der Verlust der Schilddrüse die Ursache sein soll. Es wurde in allen Fällen Besserung (Vermehren), bei noch nicht ausgewachsenen Individuen dazu noch Grössenzunahme gefunden (Thomson, Bramwell, Schotten). Imerwol (Jassy) sah

sogar bei einem Fall von sporadischem Kretinismus mit Blödsinn die »Apathie einer heiteren Gemütssimmung weichen.« In der Aargauer Irrenanstalt Königsfelden war das Resultat ein entgegengesetztes; eine sonst ruhige total idiote Kretine wurde sofort nach Beginn der Schilddrüsentherapie aufgeregt und brüllte während der 6wöchigen Dauer der Kur unausgesetzt. Als Erwachen des Psyche wird man das wohl kaum deuten. können. Ein von mir behandelter Kretin mittleren Grades zeigte, ganz wie die Gesunden, nur die oben beschriebenen Intoxikationssymptome.

Bei Morbus Basedowii sahen Goldscheider und Leichtenstern in je einem Falle von den Tabletten weder gute noch schlechte Wirkung, Ewald bemerkte bei einer Patientin keinen Einfluss auf die Krankheitssymptome und musste wegen Verdauungsstörung aussetzen. Moyan (nach Lanz) soll einen Fall geheilt haben, woraus man schon auf eine Dysthyrea statt Hyperthyrea schloss. Auld und Cauter konstatierten eine Zunahme der meisten Symptome mit Uebelkeit, Durchfall und Abmagerung und Ewald berichtet, dass bei einer Kranken der Hals noch mehr angeschwollen sei.

Ohne irgend einen logischen Anhaltspunkt, aber auch ohne Erfolg, wurde die Akromegalie mit Schilddrüsensaft behandelt, eine Krankheit, welche auf Bindegewebswucherung beruht und bei welcher die Schilddrüse verkleinert, vergrössert, kropfig entartet und auch normal gefunden wird.

Da Beadles beim Myxoedem auch Besserung der psychischen Störungen eintreten sah, hat Reinhold auf der psychiatrischen Klinik von Emminghaus kropfleidenden Geisteskranken frische Hammelsschilddrüsen verabfolgt. Die Schilddrüse hat sich dabei verkleinert, die Psychose ist aber geblieben. Macphail und Bruce (Lancet II, 15, 1894) dagegen wollen Manie, Melancholie, Puerperalpsychosen, Lactationspsychosen, klimakterische und chronische Geistesstörungen geheilt und gebessert haben.

Der vermehrte Stoffwechsel bei der Schilddrüsenkur hat den Kreis noch weiter gezogen und auf demselben basierend ist Fettsucht, sowie Hautkrankheiten (Psoriasis, Lichen, Exzem, Leprosis) der Kur unterworfen worden. In England floriert dies Geschäft offenbar am schönsten und die Fabrikanten geben schon klinische Berichte heraus. Die Resultate sind aber sehr verschieden ausgefallen und es scheint der weiteren Ausdehnung der Thyreoidintherapie nun auch noch durch etwas anderes, als nur durch die unsicheren und negativen Resultate eine Grenze gezogen zu werden. Neben den Thyreoiddrüsentabloids werden schon Pituitary Body-, Didymis- oder Testicular-, Cerebrin-, Ovarian-, Zymine- (Brustdrüse), Thymus-, Pineal Gland-, Red Bone-Marrow- (rotes Knochenmark), Supramal Gland- und

Splenic-Tabloids angepriesen. Die Isopathie der alten Homöopathen ist übertroffen.

Das sind die Ergebnisse der bisherigen Substitutionstherapie mit Schilddrüsenextrakt. Wir werden noch einmal kurz beim Morbus Basedowii und beim Kretinismus darauf zu sprechen kommen.

Was den Wegfall der Schilddrüsenfunktion als Krankheitsursache betrifft, so gelangen wir zu folgenden feststehenden Thatsachen:

1) Beim Wegfall oder sehr weitgehender Reduktion der Schilddrüsenfunktion wird die Ernährungsflüssigkeit des Körpers und mit ihr die Ernährung der Organe stark verändert.

2) Das Centralnervensystem kann dabei so gereizt werden, dass eine acute Tetanie eintritt, oder es entwickelt sich ein eigenartiger chronischer Marasmus, das Myxoedem; beides ist auch oft vereint.

3) Die Entwickelung unausgewachsener Individuen wird durch Störung des Knochenwachstums gehemmt.

Zwei andere Krankheiten, welche man mit der Schilddrüsenfunktion in Verbindung gebracht hat, werden wir in den folgenden Abschnitten abhandeln, den Morbus Basedowii und den Kretinismus.

## III. Beziehungen des Morbus Basedowii (Gravesii) zur Funktion der Schilddrüse.

Die Basedow'sche Krankheit ist durch drei Hauptsymptome charakterisiert, welche gewöhnlich in der Reihenfolge auftreten, wie sie hier erwähnt werden und bei Heilung auch wieder so verschwinden.

Zuerst zeigt sich beschleunigte Herzaktion mit gesteigerter Energie (Tachycardie). Der Puls steigt auf 120—150 und noch darüber. Dabei kann Dilatation oder Hypertrophie bestehen. Systolische Geräusche beobachtet man bei Dilatation hie und da infolge relativer Insufficienz der Mitralis oder sie sind accidentelle. Das zweite, oft erst jahrelang nach der Tachycardie auftretende Zeichen ist die Vergrösserung der Schilddrüse. Sie findet in normalen, wie in der bereits kropfig entarteten statt und es besteht dabei ein sausendes Geräusch mit Schwirren und starkem Pulsieren der Gefässe. Als drittes Symptom stellt sich der Exophthalmus ein und zwar meistens beidseitig. Oft geht die Stärke der beiden letzteren Symptome parallel der Tachycardie; selten fehlt ein Symptom. Ausser diesen drei charakteristischen Zeichen tritt nicht selten Zittern (Charcot) auf und zwar zeitweise oder continuierlich, allgemein oder an einzelnen Extremitäten. Sehr oft ist der Leitungswiderstand der Haut für galvanischen Strom herabgesetzt (Vigoureux). Im Weiteren beobachtet man Carotidenhüpfen und Schwellung der Halsvenen, abnorme Sekretionen (Schweiss, Glykosurie),

Blutungen, Ernährungsstörungen der Haut (Sclereme, Verfärbungen), Trägheit des oberen Augenlides beim Senken des Blickes (Gräf'sches Symptom), das Ausbleiben des unwillkürlichen Schlusses des oberen Lides (Stellwag) und die Schwierigkeit, den Augen eine Konvergenzstellung zu geben. (Möbius).

Sehr wichtig sind die Störungen im Bereiche des Nervensystems. Die Psyche ist oft insofern verändert, als die Kranken eine auffallende Heiterkeit zeigen; viele sind aber sehr reizbar, hysterisch und hypochondrisch. Es entwickeln sich auch wirkliche Psychosen, die jedoch nach der Ansicht vieler Autoren nicht etwa einen specifischen Charakter haben und meistens als Komplicationen zu betrachten sind.

Alterationen in circumscripten Gebieten von Nerven sind nicht sehr selten und treten als Paraesthesien, Hemicranien, Hemianaesthesien, Neuralgien des Trigemiums und der Occipitalnerven, Lähmungen, Verdauungsstörungen etc. auf. Ein bemerkenswertes Symptom ist die hie und da constatierte Erhöhung der Temperatur, welche bis zu 38,5 ⁰ C. geht. Die Krankheit beginnt meistens acut, der Verlauf ist aber ein langsamer, variabler, sehr selten ein rascher. Exacerbationen wechseln mit Remissionen. Bei Ausgang in Heilung geht der Symptomenkomplex zurück, wie er gekommen; der Exophthalmus verschwindet zuletzt und wenn eine Anschwellung der Schilddrüse zurückbleibt, so handelt es sich um einen Kropf. Bei längerer Dauer des Leidens entwickeln sich kachektische Zustände, oft mit Oedemen verbunden, welche den Tod herbeiführen, wenn nicht ein anderer Prozess dazwischen kommt und das Leben endet. Nicht selten kommt es zu schweren Störungen am Augapfel infolge der unrichtigen Innervation (Entzündung, Ulceration, trophische Störung).

Diese Krankheit befällt namentlich Frauen im Alter von 20—30 Jahren. Männer erkranken etwa $^1/_5$ so viel als Frauen, aber dann schwerer und auch noch im spätern Alter, sodass der grösste Prozentsatz auf 20—50 kommt. Bei Kindern ist die Krankheit sehr selten.

Neuropathisch belastete Personen, sowie nervöse, anämische und chlorotische Individuen haben sehr grosse Disposition.

Ueber die geographische Verbreitung ist nichts sicheres bekannt. England scheint ein Hauptheerd zu sein und auch die Küstenlande Amerikas sind stark behaftet. Der Morbus Basedowii ist auch bei Tieren (Hund, Pferd, Kuh) aber selten konstatirt worden.

Die Therapie beschränkt sich auf lokale und symptomatische Einwirkungen. Anders lässt sich die Anwendung von stärkenden Kuren, Brom, Chinin, Eisen, Arsen, Elektrizität, dann Digitalis, Strophanthus und Konvallaria, Ätzung, Punktion und Kautherisation der Schilddrüse, Ligatur ihrer Arterien, Herausnähen derselben auf der Haut, partielle und totale

Excision etc. nicht taxieren. Die Erfolge sind nicht sehr erfreuliche und daher die Prognose durchaus nicht sehr günstig. Alle Behandlungsarten haben Heilungen, Besserungen und totale Erfolglosigkeit zu verzeichnen. So wird es auch voraussichtlich bleiben, bis Ätiologie und Pathogenese bekannt sind; vorläufig sind die pathologisch anatomischen Befunde spärlich.

Das Herz ist hypertrophisch oder dilatiert gefunden worden, mit erweiterten Gefässen, hyperämischer oder verfetteter Muskulatur und entzündlichen Zeichen des Endokards. Da in vielen Fällen aber gar keine Veränderungen bestehen, so sind diese wohl als Folge der gesteigerten Thätigkeit oder als zufällige Complicationen zu betrachten.

Die Schilddrüse zeigt Hyperplasie. Das wird fast von allen histologischen Befunden gemeldet. Die Acini sind vermehrt und verlängert und im Innern mit desquamirten Epithelzellen gefüllt. Übereinstimmend wurde von vielen kein Kolloid gefunden. (Greenfield, Mendel, Reymond, Putnam, Stewart und Gibson). Andere sprechen von adenomatöser Entartung. Joffroy dagegen sah die Acini leer, obliteriert, mit Zellenhaufen oder Kolloid gefüllt. Van der Melde und Le Boef betonen die cystische Entartung und halten die Veränderung mehr für eine Degeneration als für eine Hyperplasie. Greenfield, welcher die Epithelzellen zylindrisch und wie in Adenomen gewuchert fand, hält die Hyperplasie für eine ganz eigenartige, welche auch in schon anders entarteten Schilddrüsen z. B. strumösen auftreten kann. Bei längerer Dauer stellt sich namentlich Hypertrophie des Bindegewebes mit Atrophie des Parenchyms ein. (Gauthier.) So finden sich neben der hyperplastischen Veränderung des Morbus Basedowii und ihrer sekundären Bindegewebshypertrophie auch die kolloiden, fibrösen und cystischen Entartungen der Kropfbildung, wenn Basedow zu bestehendem Kropf tritt. Joffroy und Achard dagegen halten Struma und Basedow'sche Hyperplasie für untrennbar.

Die Thymusdrüse ist zuweilen persistent, die Milz, die Darmfollikel, sowie die Bronchial-, Tracheal- und Halslymphdrüsen oft geschwellt.

In der Orbita sind die retrobulbären Gefässe stark gefüllt mit Hyperplasie und Ödem des Orbitalgewebes. Die Augenmuskeln sind oft verfettet.

In Gehirn und Rückenmark sind einige Veränderungen beschrieben worden und es ist namentlich von Mendel die Aufmerksamkeit auf den 4. Ventrikel gerichtet worden. Er fand in einem Falle Atrophie des linken Korpus restiforme und des rechten Solitärbündels. P. Marie und G. Marinesco haben diesen Befund bestätigt und halten zentrale bulbäre Veränderung für die anatomische Grundlage. Dann sind kleine frische Blutungen und Gefässinjektionen beobachtet, welche wahrscheinlich in der Agonie entstanden sind. All dem stehen aber so viele negative Befunde

gegenüber, dass von einer pathognostischen Bedeutung der bekannten anatomischen Verhältnisse nicht gesprochen werden kann. Dasselbe gilt von Veränderungen, welche am Sympathikus und Vagus gefunden wurden, denn in sehr vielen Fällen zeigten sich dieseNerven ganz intakt. So fehlt zur Zeit der pathologisch anatomische Boden ganz, um die Pathenogenese der Krankheit darauf aufzubauen und man hat sich an die klinischen Symptome halten müssen.

Die aufgestellten Theorien, welche die Basedow'sche Krankheit als eine Folge von schlechter Blutmischung, primärer Herzaffektion, Affektion des Sympathikus oder Vagus oder beider zugleich, dargestellt haben, sind unhaltbar, wie namentlich Buschan und Mannheim in ihren preisgekrönten Arbeiten nachweisen. Ebensowenig kann man aber die Krankheit als eine reine Funktionsanomalie ohne anatomisches Substrat betrachten, wenn unsere technischen Hülfsmittel ein solches auch noch nicht erkennen lassnn. Mannheim hält die Medulla oblongata für den Sitz des Krankheitsprozesses, jene Stelle »wo die Nervenfasern für die Trias nebeneinander liegen«. Er stützt sich dabei auf klinische Beobachtungen von Kombinationen des M. Basedowii mit anderen Affektionen (Tabes, Diabetes), deren pathalogisch anatomische Veränderungen in den medullären Centren bekannt sind und durch Progredienz zum Auftreten weiterer Symptome führen. Als weiteren Beweis führt er die Versuche Fihlenes an, bei welchen Schnitte in der grauen Substanz des oberen Teiles der Corpora restiformia, sowie elektrische Reizung die Hauptsymptome von M. Basedowii erzeugen. Dem zur Seite stehen dann namentlich die pathologisch anatomischen Befunde Mendels von Atrophie des linken Corpus restiforme und des rechten Solitärbündels. Gegen diese eng begrenzte Lokalisation sprechen nun aber die Funktionsstörungen, welche ihren Sitz im Grosshirn haben und die schon erwähnten negativen Befunde. Damit soll nicht gesagt sein, dass nicht die beobachteten Läsionen medullärer Centren Basedowiisymptome erzeugen können, so gut wie Läsionen von Grosshirncentren. Reiz- und Ausfallssymptome können bekanntlich von Veränderungen der Centren, wie auch von solchen der Leitungsbahnen herrühren.

Den Standpunkt eines allgemeineren Krankheitssitzes im Gehirn vertritt Buschan; er ist auch derjenige der sogenannten chemischen oder Schilddrüsentheorie, nach ihrem Vorkämpfer auch die Möbius'sche Theorie genannt.

Zur Zeit stehen sich nämlich zwei Anschauungen gegenüber, welche allerdings insofern auf gemeinsamen Boden sind, als sie eine Affektion des Gehirnes annehmen und besonders seiner höheren Centren. Die einen (Möbius, Gauthier, Greenfield und die Mehrzahl der Chirurgen) halten eine gestörte Funktion der Schilddrüse für das primäre Leiden,

durch welches die Funktion des Centralnervensystems chemisch alteriert wird, die anderen, namentlich die inneren Mediziner, sehen in der Krankheit eine anatomisch unaufgeklärte funktionelle Läsion des Gehirns, eine allgemeine Neurose mit Vorherrschen der psychischen und vasomotorischen Sphäre. Diese Anschauung wird namentlich von Buschan festgehalten. Er fusst dabei in erster Linie auf der erblichen Belastung. In den Familien der Basedowkranken kommen nervöse Zustände, Herzleiden und konstitutionelle Krankheiten sehr oft vor und es erkranken auch oft mehrere Mitglieder an Basedow. Dann wirken Krankheiten und prädisponierende Momente mit und in den meisten Fällen ist es eine psychische Emotion, welche als Gelegenheitsursache, als auslösendes Moment zu betrachten ist. Der Symptomenkomplex nach einem heftigen Schrecken ist auch dem Morbus Basedow ähnlich.

Demnach würden dann die psychischen Störungen ihren physiologisch-anatomischen Sitz in der Grosshirnrinde resp. deren Funktion haben. Die Tachycardie, Pulsfrequenz und Gefässdilatation wäre auf Alteration des Vagus- und Vasomotorenzentrums zurückzuführen. Die Schwellung der Schilddrüse würde entstehen, weil diese als regulierender Apparat für das Gehirn funktioniert und bestände anfänglich nur in aktiver und passiver Gefässdilatation, welcher dann Hyperplasie und Induration folgte. Ebenso würde der Exophthalmus der Ausdruck arterieller Hyperämie und venöser Stauung sein, infolge verstärkter Herzaktion, Reizung der Vasodilatatoren und Lähmung der Konstriktoren.

Nun wurde schon früher (Eulenburg 1869) die Ansicht ausgesprochen, dass unter dem Namen Morbus Basedowii auch noch Krankheiten beschrieben werden, welche zwar ähnlich sind, jedoch nicht identisch, weil auf anderer anatomischer Grundlage basierend.

Buschan will denn auch einen symptomatischen oder Pseudo-Morbus Basedowii ausscheiden und rechnet hierzu jene Fälle, wo Basedowsymptome nach peripheren Reizen auftreten, wie bei Erkrankungen der Nase, Alterationen der Geschlechtsorgane, des Darmes etc. Es ist nun gewiss nicht undenkbar, dass durch solche Reize von der Peripherie aus vasomotorische Störungen auftreten können. Hierzu werden auch diejenigen Fälle gezählt, bei welchen zu einer Struma Basedow tritt. Hier sollen durch Druck auf den Vagus und Sympathikus Tachykardie, Palpitation und einseitige vaskuläre und okulo-pupilläre Störung hervorgerufen werden. Der Symptomenkomplex ist aber bei diesen Kranken ein einfacherer und es fehlen namentlich die psychischen und trophischen Störungen. Es ist ganz zweifellos, dass solche Krankheitsbilder vorkommen. Ein ganz exquisites konnte ich in jüngster Zeit beobachten. Bei einer 53 Jahre alten Frau wurde eine grosse Krebsgeschwulst an der rechten Halsseite

entfernt und dabei die Ven. jug. interna weggenommen. Die Carotis mit dem nervus vagus lagen bloss in der offenen Wunde. Bei der Stillung der Blutung und Zerstörung einer verdächtigen Stelle durch den Galvonocauter wurde der Vagus in einer Ausdehnung von circa $1^1/_2$ cm mit dem Brenner berührt. Am 7. Tag trat Pulsbeschleunigung (120) am 10. Exophthalmus beider Augen auf, rechts stärker als links. Die Augenbewegungen waren nicht gestört und es fehlte das Gräf'sche Symptom. Die Schilddrüse vergrösserte sich nicht. Indessen hatte sich eine doppelseitige Pleuropneunomie entwickelt, an welcher die Kranke starb. Vagus, Sympathicus, Gehirn und Schilddrüse zeigten keine Veränderungen (Ribbert). Da der Vagus frei in der eiternden Wunde lag, muss aber doch angenommen werden, dass er gereizt wurde und so die beiden Basedowsymptome Tachycardie und Exophthalmus hervorrief.

Herzklopfen bei grossen und mehr noch bei substernalen oder überhaupt tiefliegenden Strumen findet man häufig; davon konnte ich mich während 20jähriger Rekrutierungsarbeit und bei den Manövern genügend überzeugen, und so ist es durchaus nicht ausgeschlossen, dass strumöse Entartung der Schilddrüse auch einfachere Bilder, ähnlich dem Morbus Basedowii, hervorruft. Wenn solche Fälle mitgezählt werden, so wirken sie bei der Erklärung der Krankheit jedenfalls störend. Noch viel mehr wird dies der Fall sein, wenn zu einer bestehenden Struma die Basedow'sche Erkrankung tritt. Diese Möglichkeit wird wohl niemand bezweifeln, denn eines schliesst das andere nicht aus, und es sind solche Fälle auch beobachtet. (Müller, Lasvène u. A.) Dann können sich die verschiedenen Produkte strumöser Entartung neben der Basedow'schen Gefässdilatation, Hyperplasie und fibrösen Induration in der Schilddrüse finden. Man sollte daher beim Basedow nicht von einer Struma sprechen, wenn nicht eine wirkliche solche schon bestanden hat; wir haben es bei dieser Krankheit mit einer eigenartigen Hyperplasie der Schilddrüse zu thun, welche wenigstens in der Ätiologie mit dem endemischen Kropf nichts gemein hat und vielmehr zu den durch sogenannte Gelegenheitsursachen entstehenden Schilddrüsenschwellungen, den sporadischen Kröpfen zählt.

Gemäss der Anschauung, dass der idiopathische Basedow eine allgemeine Neurose ist, fällt die Behandlung mit derjenigen dieser Prozesse zusammen. Es werden absolute Ruhe, gute hygienische Bedingungen, Hydrotherapie, Elektrizität, Nervina, Narcotica etc. verordnet. Beim sogenannten symptomatischen Basedow dagegen soll die Grundursache behandelt werden, die allfällige konstitutionelle Dyscrasie, Nasen-, Sexual- und Darmaffektionen, Herzleiden und der Kropf. Letzteres kann durch Jod oder chirurgische Behandlung geschehen.

Dieser Theorie vom Morbus Basedowii steht nun die andere, in Deutschland besonders von **Möbius** verfochtene, gegenüber, welche in der Schilddrüse den anatomischen Boden und in der Störung ihrer Funktion die Ursache sucht. Die unrichtige Thätigkeit wird als eine quantitative und qualitative geschildert, kurz als eine abnorme Funktion dargestellt. Die dadurch im Blute entstehenden toxischen Substanzen wirken nun auf das Central-Nervensystem ein, wodurch die vasomotorischen Störungen erzeugt werden, welche den Basedow charakterisieren. In weiterer Veränderung des Gehirns wird dann der anatomische Sitz für die übrigen Symptome gesucht, die Sensibilitäts- und Motilitätsstörungen, sowie die psychischen Alterationen.

Für diese Theorie werden eine Ähnlichkeit und ein Gegensatz zwischen dem Myxoedem und der Basedow'schen Krankheit, das Vorhandensein von Basedowsymptomen bei Kröpfen, sowie die guten Erfolge durch Kropfoperation angeführt.

Vor allem aus muss betont werden, dass von einer Verwandtschaft des Morbus Basedowii mit dem Myxoedem keine Rede sein kann. Sie sehen einander im klinischen Bilde nicht einmal ähnlich, die anatomischen Veränderungen sind total andere und dass durch Atrophie der Schilddrüse oder Exstirpation Basedow erzeugt werde, wird man nicht behaupten können. Umgekehrt ist ja gewiss in vielen Fällen, ja in den meisten, wenigstens in späteren Stadien Hyperplasie der Schilddrüse vorhanden. Es ist aber auch nicht undenkbar, dass wirkliches Myxoedem einmal zu einem Basedow treten kann, wenn Schilddrüsenatrophie eintritt oder eine unglückliche Totalexstirpation gemacht wird. Das erstere ist nicht ganz von der Hand zu weisen, da ja interstitielle Bindegewebswucherung in der Schilddrüse Basedow'scher beobachtet wird. Einzelne publizierte Fälle von vorübergehendem Myxoedem (Kowalewsky) bei Basedow oder von einigen Basedowsymptomen beim Myxoedem sind jedoch für diese Annahme keine starke Stütze, es ist aber von Joffroy und Achard ein Fall publiziert, bei welchem wirklich dem Basedow ein tödtlich endendes Myxoedem folgte. Die Schilddrüse bestand nur noch aus einem fibrösen Lappen, in welchem atheromatöse Gefässe und kleine Reste der Acini sich vorfanden. Auch Sallière, Williams (Nottingham) machten derartige Beobachtungen.

Wir haben oben schon darauf aufmerksam gemacht, dass man beim Basedow nicht von einer Struma sprechen sollte. Dieser Name gehört den verschiedenen Hypertrophien der Schilddrüse, welche infolge endemischer Einflüsse entstehen. Wenn die Schilddrüsenanschwellung beim Basedow eine Struma wäre, so müsste doch gewiss diese Krankheit in den Kropfendemien ausserordentlich häufig sein. Das ist nun nicht der Fall, wie namentlich auch wir in der Schweiz constatieren können. Trotz-

dem unser Hügelland eine im mittleren Teil sehr intensive Kropfendemie hat, ist die Basedow'sche Krankheit selten. Kocher hat nach Buschan 6 Fälle operiert und berichtet allerdings im Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte Nr. 1, 1895 von 34 Fällen, in denen er wegen Struma vasculosa und Basedow'scher Krankheit die Operation ausgeführt hat. Die nähere Publikation ist abzuwarten, denn Struma vasculosa und M. Basedowii sind nicht identisch. Krönlein hat 8 Operationsfälle, Roux 5. Ich selbst habe mitten in der Kropfendemie in 15jähriger ausgedehnter Privatpraxis einen Fall gesehen und in 8jähriger Spitaltätigkeit 3 Fälle operiert. Es spricht aber auch gegen eine Struma Basedowii die Thatsache, dass zu einem alten, schon jahrelang bestehenden Kropfe die Basedow'sche Krankheit treten kann; wäre der Kropf die Ursache, so hätte der Basedow doch schon früher sich eingestellt. Es ist vielmehr anzunehmen, dass in einer bereits strumös degenerierten Schilddrüse auch noch die spezifischen Veränderungen sich entwickeln, welche beim Basedow auftreten. Greenfield betont mit Recht, dass die Anschwellung der Schilddrüse beim Morbus Basedowii eine ganz besondere Form darstelle. Leider sind bisher die histologischen Untersuchungen nach dieser Richtung ungenügend geblieben und bedürfen sehr der Ergänzung. Wenn man die anatomischen Berichte zusammenstellt, so scheint sich zu ergeben, dass die Veränderung bei Basedow in einfacher Hyperplasie besteht, welcher interstitielle Bindegewebswucherung folgen kann. Wo die endemischen Einflüsse des Kropfmiasmas zur Geltung kommen können, trifft man dann auch die Degenerationsprodukte der endemischen Struma daneben.

Die Funktion der Schilddrüse wird bei dem Morbus Basedowii als eine vermehrte angenommen. Greenfield hat den Eindruck, die hyperplastische Schilddrüse bei Basedow verhalte sich zur normalen, wie die Milch secernierende Mamma zur unthätigen. Er nennt desshalb auch diese Krankheit eine Hyperthyrea im Gegensatz zum Myxoedem, der Athyrea. Ob, wie einzelne vermuten, die Schilddrüsensekretion auch qualitativ, nicht nur quantitativ verändert ist, ob also eine Dysthyrea besteht, ist unbekannt. (Rehn u. A.).

Die gestörte Schilddrüsenfunktion halten nun Möbius, Greenfield, Gauthier und viele andere für das primäre und die Grundursache der Basedow'schen Erkrankung. Das dabei erzeugte Zuviel des normalen Schilddrüsensekretes oder das chemisch abnorme Sekret reizen das Zentral-Nervensystem und so entsteht das bekannte Krankheitsbild. Wir hätten es also mit einem Gegenstück des Myxoedem's zu thun, bei welchem durch Wegfall des normalen Sekretes die Krankheit entsteht.

Nun betont Buschan in der Bekämpfung dieser Theorie, dass die Schilddrüse beim Morbus Basedowii nicht immer und zum mindesten nicht

primär erkrankt sei. Es ist auch wirklich in der Regel die Anschwellung derselben das zweite Kardinalsymptom; allein die Schilddrüse kann erkrankt sein, ohne dass sie schon deutlich geschwellt hervortritt. Es können auch Basedow'sche Anschwellungen im Anfang unbemerkt bleiben, wie kropfige.

Eine andere Frage ist diejenige, ob überhaupt idiopathischer Basedow ohne Erkrankung der Schilddrüse vorkommt.

Das wissen wir nicht; denn unsere Kenntnisse über die histologischen Veränderungen der Schilddrüse im Beginne der Krankheit sind gleich Null, und so können wir auch noch nicht beurteilen, wann eine veränderte Funktion beginnt. Eine primäre Erkrankung ist also zum mindesten keine Unmöglichkeit. Andererseits kann man aber gerade mit ebenso viel Recht die Hyperplasie der Schilddrüse für eine Folge der vasomotorischen Störung halten, welche beim Basedow besteht. Es spricht dafür wirklich das sichtbare Auftreten derselben, nachdem andere Symptome, namentlich die Tachycardie schon längere Zeit bestanden haben. Buschan glaubt, es bestehe zuerst nur Dilatation der Schilddrüsengefässe, welche dann zur Hyperplasie des Parenchyms und des Bindegewebes mit Induration führt. Auffallender Weise sieht er in der Gefässdilatation eine regulierende Thätigkeit der Schilddrüse bei dem starken Blutandrang, welchen die vermehrte Herzthätigkeit zum Gehirn macht. Dieser Ansicht werden wohl wenige mehr huldigen, nachdem die Schilddrüsenthätigkeit etwas besser bekannt ist. Es ist doch vielmehr anzunehmen, dass Tachycardie, Schilddrüsenschwellung und Exophthalmus einfach parallele Folgen einer vasomotorischen Störung sind und dass nicht dem einen dieser Zustände bei diesem Krankheitsprozess noch ein ganz bestimmter Zweck zukomme. Die Thatsache, dass zu einem beliebigen Kropf die Symptome vom Basedow treten können, wird für ein Beweis der Vergiftungstheorie angesehen. Wir können diese Ansicht nicht teilen, glauben vielmehr, dass Struma und Basedow nichts mit einander zu thun haben, letztere Krankheit aber einen Kropfigen befallen kann, wie einen andern. Wir haben uns hierüber schon geäussert und betonen nur nochmals, dass das Herzklopfen, welches Kröpfe durch Druck auf den Vagus und auf den Sympathicus machen, kein Basedowsymptom ist, sondern eben eine Folge des mechanischen Reizes dieser Nerven.

Als Stütze für die Schilddrüsentheorie werden nun besonders auch die therapeutischen Resultate angeführt, vorab diejenigen der operativen Eingriffe. Diese hatten zum Zweck, die vergrösserte Schilddrüse zu veröden durch Aetzung, Haarseile, Herausnähen an die Haut und Ligatur der arteriellen Gefässe, oder zu beseitigen durch Excision. Wenn die Erfolge dieses Vorgehens nun ein Beweis sein sollen für die Anschauung,

nach welcher der primäre Sitz in der Schilddrüse ist, deren Hypersecretion die Basedow'sche Krankheit hervorruft, so müssen sie in Beschränkung der Secretion und darauf folgender Heilung bestehen. Wer aber eine Dysthyrea, nicht eine Hyperthyrea oder gar beides annimmt, der kann wohl nur die Excision des erkrankten und abnormes Secret liefernden Organes empfehlen. Es dürfte aber doch schwer sein, dann zu entscheiden, was entfernt werden muss und namentlich, dann, wenn beim M. Basedow ein wirklicher Kropf, nicht nur eine spezifische Basedow'sche Hyperplasie besteht.

Eine Hypersecretion zu beschränken, wird nun wohl am besten gelingen, wenn die Blutzufuhr abgeschnitten wird, und Wölfler empfiehlt die Ligatur auch sehr; Kocher nennt sie sogar die Normalmethode. Was leistet diese nun? Es wird von Heilung, Besserung und Rückfall gesprochen, wie bei den anderen operativen Eingriffen. Ich sah eine Kranke mit exquisitem M. Basedowii, bei welcher der rechte Lappen der Schilddrüse enorm vergrössert war, mit grossen, von aussen leicht zu fühlenden, stark pulsierenden Arterien. Diese wurden unterbunden und hierauf verkleinerte sich die Schilddrüse innerhalb 24 Stunden, sodass sie nur noch als derber Tumor in der Tiefe gefühlt und von aussen nicht mehr gesehen werden konnte. Der Morbus Basedowii änderte sich aber nicht, trotzdem die Hyperthyrea jedenfalls beseitigt war, und wir machten 4 Wochen später die Excision, welcher aber nach 2 Tagen tödlicher Ausgang folgte, unter den Symptomen einer Pneumonie.

Dass die Excision resp. die Reduktion des zu reichlich fungierenden Gewebes ähnlich beschränkend wirken sollte, wie die Arterienligatur, ist verständlich. Sie thut dies auch jedenfalls, aber auch da sind die Resultate quoad Heilung des Basedow sehr verschiedene und widersprechende. Buschan hat bei 72 nachgeprüften Fällen 16mal wirkliche Heilung constatiert; er will aber nur 2 als wirklichen idiopathischem M. Basedowii anerkennen. Wir wollen mit den Zahlen nicht markten und nehmen an, es seien einige dieser Kranken nur an den Folgen des Druckes ihrer Struma erkrankt gewesen, also an sog. symptomatischem M. Basedowii. Die Heilung ist hier begreiflich. Aber auch bei den andern, welche wirklich idiopathischer echter M. Basedow waren, ist die Heilung nicht auffallend. Auch die Operationen (Polypen, Cautherisation etc.) an der Nase »heilten« zuweilen den M. Basedowii auf dem Wege des Reflexes, wie die Behandlung des Darmes durch Faradisation. Unter »Heilung« dürfte nun aber nur vollständiges Verschwinden sämtlicher Symptome verstanden werden. Ich betrachte z. B. zwei eigene Patientinnen, bei welchen nach 1 Jahr und nach 5 Jahren noch »etwas« Herzklopfen, »leichter« Exophthalmus und etwas Nervosität besteht, nicht als geheilt,

sondern nur als bedeutend gebessert, obschon die beiden Kranken arbeitsfähig, sehr glücklich und sehr dankbar sind. Geht man die Berichte, namentlich die Nachuntersuchungen durch, so trifft man die Bemerkung »allmähliche oder langsame Besserung, noch leichter Exophthalmus, nur noch etwas Nervosität« etc. sehr häufig. Offenbar hat Buschan einen strengeren Mafstab angelegt und notiert deshalb nur in 25 Fällen deutliche oder erhebliche Besserung, in 18 nur geringe Besserung oder sogar Verschlimmerung und in 13 Fällen tödlichen Ausgang. Unter den Gebesserten sind jedenfalls solche, deren Besserung wenigstens in der Hauptsache auf dem Wegfall der Beschwerden einer strumös entarteten Schilddrüse beruht; dass aber auch die wirklichen Symptome des M. Basedowii sich bessern, ist wohl unbestritten.

Mit diesen Resultaten hat aber nun die operative Behandlung nichts vor den anderen Behandlungsweisen voraus. Die diätetische, hygienische, elektrische, balneologische und die interne Therapie mit Arsen, Eisen, Jod etc. hat ebenfalls Heilungen und Besserungen zu verzeichnen, wie auch Misserfolge. Mannheim kann in den operativen Erfolgen auch keine Stütze für die Schilddrüsentheorie finden. Er betont besonders mit Marcus, dass »eine Drüse, welche in toto krankhaft funktioniert, doch nicht normal funktioniere, wenn die Hälfte derselben extirpiert ist.« Auch er will, wie Solary die operativen Eingriffe für Strumen reservieren, welche Störungen machen. Nur insofern kann man Lemke zustimmen, wenn er die Behandlung dem Operationssaal zuweist, nicht aber bei Neurosen.

Interessant ist es, zu sehen, dass auch die Substitutionstherapie zur Verwendung gelangte, in buchstäblichem Sinne also der Teufel durch den Belzebub vertrieben werden sollte. Etwas anderes ist es doch nicht, wenn man bei einer Hyperthyrea zum Ueberfluss noch mehr Secret auf anderem Wege dem Körper einverleibt; es kann dies nur rechtfertigen, wer eine Dysthyrea und nicht eine Hyperthyrea annimmt und den Extrakt der Tabletten für das normale physiologische Produkt ansieht, welches die Schilddrüse dem Blute liefert. Erhebliche Besserung von Basedow nennt es Kocher, wenn Bruns 2 Kröpfe mit pulsatorischem Schwirren durch Schilddrüsentherapie heilen sah, und Dr. Moyan (nach Lanz) will bedeutende Besserung erzielt haben. Goldscheider sah gar keine Wirkung was ich ebenfalls bestätigen kann, und Auld und Panter konstatierten Verschlimmerung der Symptome des M. Basedowii. In diesem Falle traten offenbar zur Krankheit noch die Intoxicationssymptome der Schilddrüsenfütterung. Solche, aber niemals das ganze Symptomenbild des M. Basedowii werden erzielt. Die Substitutionstherapie ist also keine Stütze für die Schilddrüsentheorie, so wenig als die Resultate

der operativen Eingriffe, welche von denjenigen anderer therapeutischer Verfahren nicht abweichen. Wie diese, so zählen auch sie zu den symptomatischen Behandlungsmethoden, denn sie entfernen nur ein Kardinalsymptom, die vergrösserte Schilddrüse, causam non tollunt. Nur wenn sie dies erzielten, dann könnte die operative Therapie als Beweis für die Lehre gelten, dass der M. Basedowii eine Schilddrüsenkrankheit ist. Nach den bisherigen Erfolgen aber ist eher zu erwarten, dass eine Zeit kommen wird, wo man die Operationen bei Basedowkranken auf den Kropf beschränkt, d. h. auf strumöse Degenerationen der Schilddrüse, welche lästige oder gefährliche Symptome machen und die reinen, dem Basedow eigenen Hyperplasieen damit verschont. Die 8 % Todesfälle bei Operationen wegen Basedow beweisen doch, dass diese Kranken empfindlich sind und mehr Gefahr laufen, als andere. Was wir zur Zeit über die Schilddrüsenfunktion und über den M. Basedowii wissen, gestattet uns nur, anzunehmen, dass bei dieser Krankheit in der Regel eine Hyperplasie des Schilddrüsengewebes vorkommt, vermutlich mit gesteigerter Funktion des Organes. Ob dieses das primäre Leiden resp. die Ursache des M. Basedowii ist, oder als ein Folgezustand aufgefasst werden muss, hervorgerufen durch vasomotorische Störungen bei einer allgemeinen Neurose, das ist noch vollständig unaufgeklärt. Die Wahrscheinlichkeit spricht für das letztere.

## IV. Beziehungen der kretinischen Degeneration zur Schilddrüse und ihrer Funktion.

### a) Begriff der kretinischen Degeneration.

Ueber die kretinische Degeneration herrschen sehr verworrene Begriffe; man spricht von fötalem, kongenitalem, sporadischem und endemischem, alpinem, typischem und in neuester Zeit von einem echten Kretinismus. Mangelhaft entwickelte Individuen mit mehr oder weniger körperlicher Missgestaltung und Alterationen der Psyche, besonders in der Richtung des Intellektes werden unter den Sammelnamen Kretinismus subsummiert. Treten letztere Störungen stark in den Vordergrund, so wird dann häufig die Bezeichnung Idiotie oder Idiotismus gewählt. Durch das Vermengen ganz heterogener Prozesse wird die Besprechung dieser Krankheit sehr erschwert, weshalb wir den Begriff derselben erläutern müssen. Wenn es nun auch Thatsache ist, dass eine grosse Unsicherheit und Unklarheit herrscht, so ist es doch unrichtig, dass eine strikte Definition fehlt, wie behauptet wird. Eine solche findet sich in mustergültiger Art in Griesinger's Pathologie und Therapie der geistigen

Krankheiten. Er unterscheidet in klarster Weise den Idiotismus und den Kretinismus resp. er grenzt den endemischen Idiotismus vom sporadischen, im Auftreten, im klinischen Bilde und der pathologisch-anatomischen Grundlage ab. Sporadisch können alle möglichen infantilen Hirnkrankheiten, sowie auch später auftretende Alterationen dieses Organes zur Idiotie führen. Niemals wird dabei aber eine spezifische und ganz charakteristische Missgestaltung des Körpers angetroffen, die befallenen Kinder oder Erwachsenen können sogar sehr wohlgestaltet sein. Die endemische Idiotie dagegen fällt sofort auf, durch die starke Frequenz und die ganz bestimmten Veränderungen des Körpers.

Nicht zu empfehlen ist die gebrauchte hybride Wortbildung »Idiotismus« statt der einfachen »Idiotie« (ἰδιωτεία). In einer Arbeit vom Jahre 1883 (Der endemische Kropf und seine Beziehungen zur Taubstummheit und zum Kretinismus) bin ich in der Definition weiter gegangen. Die daselbst entwickelten Ansichten sind seither nicht widerlegt, wohl aber meistens ignoriert worden. Aus diesem Grunde muss ich auf jene frühere Arbeit zurückkommen, was so kurz als möglich geschehen soll.

Ich habe daselbst gezeigt, dass der Kropf unter endemischen Einflüssen in der Regel sich bis zum 25. Jahr entwickelt. Von dieser Altersstufe an können bestehende sich noch vergrössern und degenerieren, neue entstehen jedoch gewöhnlich nur noch beim weiblichen Geschlechte, welches in seinen sexuellen Funktionen prädisponierende Momente hat.

Um die geographische Verbreitung festzustellen, habe ich zuerst die gesamte Schuljugend des Bezirkes Aarau (etwas über 3000 Kinder), sowie einiger Gemeinden des Frickthales untersucht, die Resultate der Rekrutierung des nämlichen Bezirkes vergleichend daneben gestellt (1270 Mann) und als das Resultat beider Untersuchungen sich vollständig deckte, die Rekrutierungsergebnisse für die gesamte Schweiz verwendet. Die Statistiken anderer Länder wurden herbeigezogen und so in 3 Karten die Verbreitung des Kropfes im Kanton Aargau, der Schweiz und in Mitteleuropa dargestellt.

Das Schlussresultat lautete:

1. Der Kropf kommt nur auf marinen Ablagerungen vor und zwar auf den marinen Sedimenten des palaeozoischen Zeitalters, der triasischen Periode und der Tertiärzeit.

2. Frei von Kropf sind die aus dem Erdinnern glutflüssig aufgestiegenen und an der Oberfläche erstarrten Eruptivgebilde, das krystallinische Gestein der archaeischen Formationsgruppe, die Sedimente des Jura- und Kreidemeeres, des quartären Meeres, sowie sämtliche Süsswasserablagerungen.

Kocher hat nun in einer Arbeit vom Jahre 1889 (Vorkommen und Verteilung des Kropfes im Kanton Bern), sowie in der Zeitschrift für Chirurgie Bd. 34 (Zur Verhütung des Kretinismus und kretinoider Zustände) Einwendungen gemacht und versucht, darzuthun, dass

1. das krystallinische Gestein nicht frei, sondern in den jüngern Gneissen sogar exquisit behaftet sei;
2. die Juraformation nicht völlig frei, sondern im Alpengebiet sehr stark behaftet sei;
3. im Molassengebiet nicht nur die Meermolasse, sondern auch die obere und untere Süsswassermolasse der Sitz hochgradiger Endemie sei.

Er betont sodann, dass seine Untersuchungen, weil das weibliche Geschlecht einschliessend, das sicherere Resultat ergeben und dass sie den Forderungen Virchow's entsprechen, welcher verlangt, dass man nicht Angaben von Laien verwerte, sondern Nachforschungen kompetenter Leute.

Ich habe schon oben bemerkt, dass die Resultate der Rekrutierung für weitere Kreise erst verwertet wurden, als es sich im engern Rahmen herausstellte, dass dieselben vollständig parallel denjenigen der Schuljugend gehen und zwar in einem Gebiet, wo die geologischen Formationen scharf getrennt sind, wo ich persönlich jedes Dorf und seine Bevölkerung kenne und die Quellen genau studiert habe. Die Grenzen der Endemie sind nun auch bei uns so scharf, wie diejenigen der geologischen Formationen. Laienangaben sind zu ihrer Feststellung keine verwendet worden; die Schuljugend habe ich persönlich untersucht und die Rekruten sind von militärärztlichen Dreierkommissionen untersucht worden. Es muss deshalb der Versuch, das Beobachtungsmaterial indirekt als minderwertiges darzustellen, zurückgewiesen werden. Vielmehr muss betont werden, dass die Statistik der 25 jungen Aerzte und Studenten der Medizin, welche Kocher das Material lieferten, sehr befremdet hat. In der Gemeinde Langenthal hat man sich geärgert und in der Zeitung gegen die 98—99 % Kropf protestiert; andernorts hat man die Sache leichter genommen und Gott gedankt, dass nicht über 100 % des heranwachsenden Geschlechtes kropfig gefunden wurden. So bedenklich sieht die Sache nun aber nicht aus. Die Aufschlüsse, welche ich von verschiedener Seite erhalten habe, sowie eigene Beobachtungen und Untersuchungen überzeugten mich, dass die Resultate dieser Enquête nicht die Kropfendemie des Kantons Bern darstellen, sondern nur beweisen, dass es der Schuljugend dieses Kantons nicht an Schilddrüsen fehlt. Man hat offenbar jede überhaupt fühlbare Schilddrüse als Kropf erklärt. Wir treten, wenigstens hier, nicht näher auf die stattgehabte Taxation des Kropfes ein und gehen zu den drei streitigen Punkten über.

Kocher behauptet, ich stelle den Kropf auf krystallinischem Gestein in Abrede, und will die Unrichtigkeit dieser Theorie mit den jüngern Gneissen des Berner Oberlandes beweisen, welche behaftet seien. Das sind nun metamorphosierte Schichten, herstammend von Devon und Silur, zwei Formationen, welche von mir als behaftet angegeben sind. Als frei ist bezeichnet das krystallinische Gestein der **archaeischen** Formationsgruppe, nicht das krystallinische Gestein überhaupt. Umgekehrt steht auf Seite 41 deutlich: »Wenn nun, wie wir gesehen haben, alle marinen Sedimente vom Silur an bis und mit der Trias mit Kropf behaftet sind, so ist es nicht auffallend, dass auf den metamorphen und krystallinischen Schiefern die Kropfendemie auftritt, und sie tritt auf denselben in extensivster und intensivster Weise auf.« Und auf Seite 34 ist ebenso deutlich auseinandergesetzt, dass in der Schweiz auf dem krystallinischen Urgebirge die Kropfendemie angetroffen wird, wenn es von metamorphen Schiefern durchzogen ist.

Die Juraformation soll behaftet sein und dies in den Alpen sehr stark. Nun widerspricht sich Kocher selbst, indem auf seiner Seite 12 steht: »Das Alluvium ist da frei, wo das Trinkwasser aus dem Jurakalk stammt.« Dass die Juraformation frei ist, beweisen die scharfen Grenzen der Endemie; man vergleiche nur das Durchschnittsprofil auf Karte III meiner Arbeit, von der Aare bis an den Rhein gehend. Bis auf das einzelne Haus und den einzelnen Brunnen können bei uns die Grenzen gezogen werden. In andern Ländern sodann, wo die Juraformation in grosser Ausdehnung besteht und nie von späteren Meeren überflutet war, ist die Bevölkerung ganz vom Kropf verschont, so im schwäbischen und fränkischen Jura, in England, in Frankreich von den Argonnen bis nach Morvan. Die Juraformation ist kein Kropfgebiet, wohl aber kommt im Juragebirge der Kropf vor. Wenn auf dessen Plateaus, Abhängen oder Thälern derselbe auftritt, so liegt der Grund oft darin, dass daselbst die atmosphärischen Niederschläge mit der Triasformation in Berührung kommen, welche durch die Risse der Erdrinde nahe unter die Oberfläche oder ganz zu Tage tritt. Es ist dies der Fall im Aargauer, Solothurner und teilweise auch im Berner Jura. In diesem letzteren jedoch hängt die Kropfendemie grösstenteils von den marinen tertiären Ablagerungen ab, welche sich noch an den Thalabhängen finden und auch einen Teil des Alluviums bilden. Ein Arm des einstigen sog. helvetischen Meeres ging über den Berner Jura hinweg ins Thal des Doubs und der Saone, den westlichen Teil des Juragebirges als Insel umspülend.

Die Ablagerungen dieses Meeres, die marine helvetische Molasse ist nun unbestritten schwer behaftet und trägt die intensive Kropfendemie des schweizerischen Hügellandes. Im Westen desselben ist sie weg-

geschwemmt und zeigt sich nur noch in kleinen Bändern den Gebirgsabhängen entlang, von der Westschweiz an durch das Rhonegebiet hinunter bis zum Mittelmeer. Auf der zu Tage tretenden unteren Süsswassermolasse tritt der Kropf denn auch nur leicht auf und nur deshalb, weil diese Formation lange von der marinen bedeckt war. Das letzte Sandkorn dieser ist natürlich nicht weggeschwemmt, kleinere und grössere Reste liegen unerkannt aus Mangel an Leitfossilien und ungetrennt von den Süsswasserschichten noch viele umher. Wo die untere Süsswassermolasse nie von der marinen überlagert war, wie z. B. im Pariser Becken, da findet sich auch der Kropf auf derselben nicht.

Ebensowenig als die untere, ist die obere Süsswassermolasse Kropfterrain; sie wirkt umgekehrt verbessernd ein. Je mehr sie mit ihren Sandsteinen und Letten die Meermolasse deckt und so die atmosphärischen Niederschläge an der Auslaugung der marinen Sandbänke hindert, umsoweniger entstehen Kropfbrunnen und umsomehr nimmt die Endemie ab. Das zeigt die Kurve und das Durchschnittsprofil durch das schweizerische Molassenland auf Karte III meiner Arbeit sehr evident.

Wenn schon das Material Kochers nicht einwandsfrei ist, so gilt dies nach diesen Auseinandersetzungen noch in höherem Mafse von seinen Deduktionen. Will man geologische Schichten als frei oder behaftet mit Kropf erklären, so müssen geologisch sichere Gegenden gewählt werden. Wo Gesteine vorkommen, deren Herkunft noch so unsicher ist, wie diejenige vieler Schieferbildungen unserer Alpen und speziell auch der Berner Alpen, oder wo vielfache Verwerfungen stattgefunden haben, lassen sich keine bindenden Schlüsse ziehen. Bevor bessere Gegenbeweise erbracht sind, halte ich daran fest, dass der Kropf resp. dessen Miasma an die marinen Ablagerungen des paläozoischen Zeitalters, der triasischen Periode und der Tertiärzeit gebunden ist.

Im zweiten Abschnitt meiner Arbeit wurde sodann nachgewiesen, dass im Bereich der Kropfendemie sich bei einer grösseren Anzahl Individuen charakteristische Mängel und Gebrechen zeigen, bestehend in Störungen der Motilität (schleppender Gang), Gehörsstörungen, Sprachstörungen (Lallen bis zur Stummheit), sowie verschiedene Grade geistiger Beschränktheit bis zu völliger Idiotie. Damit verbunden ist in vielen Fällen, besonders den schwereren, mehr oder weniger hochgradige körperliche Missgestaltung. Beim einen nun sind diese, beim andern andere Symptome stärker entwickelt; im ganzen aber lassen sich zwei Hauptgruppen unterscheiden, je nachdem sich die Degeneration nach der einen oder anderen Richtung entwickelt.

Wenn die Sprach- und Gehörsstörungen in den Vordergrund treten und die körperliche Missgestaltung, sowie der Mangel an Intelligenz mehr

zurücktritt, haben wir das Bild der endemischen Taubstummheit vor uns. Tritt der Mangel an Intelligenz aber hervor, nebst körperlicher Missgestaltung und den anderen Symptomen der Degeneration, so haben wir es mit der endemischen Idiotie zu thun.

Wie beim Kropf erreicht die relative Zahl der Taubstummen um die Mitte des dritten Alterjahrzehntes die Höhe und sinkt dann beständig, weil eben diese inferioren Menschen dem Kampf ums Dasein weniger gewachsen sind. Das männliche Geschlecht überwiegt etwas das weibliche. Die geographische Verbreitung wurde an Hand von 4 Zählungen dargestellt (Kanton Aargau 1843, Kanton Bern 1846 und 1868, ganze Schweiz 1870). Sie hat ergeben, dass die Taubstummheit dort am intensivsten auftrat, wo auch die Kropfendemie ihre höchste Intensität erreicht. Dasselbe Resultat zeigt die Zusammenstellung der Taubstummenendemieen in anderen Ländern.

Die endemische Taubstummheit ist keine zufällige Begleiterscheinung des Kropfes, sondern in genetischen Zusammenhang mit demselben. Sie ist jene Form kretinischer Degeneration, bei welcher besonders die Centren der Sprache und des Gehörs betroffen sind.

Die andere Form, die endemische Idiotie, zeigt ganz dieselben Verhältnisse. Auch hier praevaliert in geringem Maasse das männliche Geschlecht. Den Höhepunkt der relativen Zahl erreichen die Idioten schon im zweiten Altersjahrzehnt. Sie sterben noch rascher weg, als die Taubstummen, was begreiflich ist, da sie noch tiefer stehen. Zum Constatieren der geographischen Verbreitung standen mir 3 Zählungen aus dem Kanton Bern (1840, 1846 und 1871) und eine aus dem Kanton Aargau (1842) zu Gebote. Es zeigte sich, dass die endemische Idiotie, wie der Kropf und die Taubstummheit auf der Trias, dem Eocen und der Meermolasse auftritt, resp. die schweren Kropfendemieen und die Taubstummenendemieen begleitet. Die Berichte aus der übrigen Schweiz und aus anderen Ländern bestätigen dies trotz der Lückenhaftigkeit. So gelangte ich unter Würdigung auch noch anderer Momente, für welche ich auf die frühere Arbeit hinweise, zum Schluss, dass Kropf, Taubstummheit und Idiotie, in ihrem endemischen Auftreten auf gewissen marinen Formationen unserer Erdrinde, nur verschiedene Formen und Endresultate der kretinischen Degeneration sind. Dabei betone ich ausdrücklich, dass ich diese für parallel laufende Prozesse halte und nicht etwa im Kropf den ätiologischen Vorläufer der schwereren Formen sehe. Beziehungen des Kropfes zu anderen Krankheiten und Gebrechen, (Zahncaries, Albinismus, Cagots, Pellagra, Rachitis, Scrophulose), welche man behauptete, konnten keine gefunden werden.

In Betreff der Aetiologie ergeben die Vergleichungen der Trinkwasser, dass jedenfalls keine mineralische Substanz das schädliche Agens ist, sondern

ein Organismus als solches angenommen werden muss. Ich halte die kretinische Degeneration für eine chronische Infektionskrankheit, deren organisches Miasma an gewissen marinen Ablagerungen unserer Erdrinde haftet und durch das Trinkwasser in den Körper gelangt. Dass es sich um Trinkwasserinfektion handelt, beweist die Abnahme der Schilddrüsenhypertrophie bei Gebrauch von gekochtem oder filtriertem (Asbest, Holzwolle) Wasser. Aenderung des Trinkwassers hat schon zum Auftreten, aber auch zum Verschwinden der Kropfendemieen geführt.

Zahlreiche Beispiele beider Art habe ich auf Seite 129—131 der früheren Publication angeführt. Das bekannteste ist die Gemeinde Bozel in der Tarantaise, welche durch Zuleitung des Trinkwassers aus einer kropffreien Nachbargemeinde (St. Bon) die Endemie beseitigte. Den nämlichen physiologischen Versuch im Grossen konnte ich in der aarg. Gemeinde Rupperswyl machen, welche ihr Trinkwasser aus dem Alluvium des Meermolasse bezog. Sie war von schwerer kretinischer Degeneration heimgesucht. Die Schuljugend wies 59 $^0/_0$ (1885) die Rekruten 25 $^0/_0$ Kropf auf. Taubstumme wurden 1843 17 $^0/_{00}$, 1870 12 $^0/_{00}$ gezählt. Im Jahr 1884 wurde nun beschlossen, das Trinkwasser aus der kropffreien Juragemeinde Auenstein über die Aare zu leiten; den Ausschlag gab die vorgelegte Kropfkarte des Kantons Aargau. Im Sommer 1885 fand die Eröffnung der neuen Brunnen statt. Ein Jahr nachher war der Kropf bei der Schuljugend auf 44 $^0/_0$, 1889 auf 25 $^0/_0$ und 1895 (Februar) auf 10 $^0/_0$ gesunken. Dieser Rest rührt davon her, dass einige abgelegene Teile des Dorfes noch immer das frühere Wasser trinken und im Dorfe selbst aus Trägheit und Denkfaulheit noch Leute das Bachwasser gebrauchen. Ich constatierte diesen Winter, dass an verschiedenen Stellen in die Eisdecke des Baches ein Loch geschlagen war, um das Wasser zu nehmen, obschon kaum 50—60 Meter davon entfernt sich der gute laufende Brunnen befand. Von den schweren Formen kretinischer Degeneration fanden sich noch 17 Fälle, 7 weibliche und 10 männliche, im Alter von 20—60 Jahren. Bildungsunfähige Kinder existiert kein einziges mehr, so dass die Gemeinde mit Sicherheit auf vollständiges Verschwinden der kretinischen Degeneration rechnen kann, wenn die laufenden und besonders die Hahnenbrunnen so reichlich vermehrt werden, wie es wirklich geschieht und dadurch der Gebrauch des Bachwassers ganz beseitigt wird.

Wir haben hiermit den Begriff der kretinischen Degeneration erläutert. Auf gewisse Details, so namentlich auf die pathologisch-anatomischen Veränderungen wurde absichtlich nicht eingetreten, weil im Folgenden dieselben genügend zur Sprache kommen werden.

## b) Kretinische Degeneration, Myxoedem und Chondrodystrophia foetalis (Rachitis foetalis).

Gull hat das Myxoedem nach Atrophie der Schilddrüse wegen äusserer Aehnlichkeit mit dem Kretinismus einen State cretinoid genannt, Charcot einen myxomatösen Kretinismus aufgestellt und Kocher eine Verwandtschaft auch der, nach Totalexstirpation der Schilddrüse an Myxoedem Erkrankten, mit dem Kretinismus behauptet. Horsley, Hun und viele andere, sowie die englische Myxoedemkommission glauben an eine Zusammengehörigkeit; letztere will im Myxoedem der Erwachsenen den sporadischen Kretinismus der Kinder sehen.

In Volkmanns klinischen Vorträgen (Nr. 357, 1890) habe ich untersucht, ob die kretinische Degeneration und das Myxoedem identisch, verwandt oder nur in gewissen Symptomen einander ähnlich sind. Die Schlussfolgerung heisst:

1. Das Myxoedem ist eine sporadische Krankheit. Sie entsteht durch die Funktionsunfähigkeit oder den Wegfall eines Organes und ist eine allgemeine Dyskrasie, vornehmlich des erwachsenen Körpers.
2. Die kretinische Degeneration ist eine endemische Krankheit. Sie entsteht durch eine lange fortgesetzte Infektion, welche während der Wachstumsperiode, ausser der Hypertrophie der Schilddrüse, irreparable Hemmungsmissbildungen im Körper verursacht.

Auch dieser Arbeit ist bei späteren Besprechungen der Verwandtschaft beider Prozesse wenig oder gar keine Beachtung geschenkt worden, weshalb ich im Folgenden auf ihren Inhalt mehrfach etwas eingehen muss.

Kocher spricht sich nun in seiner Arbeit »Zur Verhütung des Kretinismus und kretinoider Zustände« dahin aus, dass der Kretinismus eine Folge von gänzlicher Aufhebung oder schwerer Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion sei und niemals direkt entstehe. Die Funktion könne durch kropfige Entartung oder eine andere Schädlichkeit reduciert, beziehungsweise aufgehoben sein. So bald dies aber der Fall sei, komme der Kretinismus sicher zur Entwickelung.

Hofmeister betrachtet seine Resultate nach Thyreoidektomie von Kaninchen als eine wesentliche Stütze jener Theorie, welche die unmittelbare Ursache des Kretinismus in einer primären Vernichtung oder hochgradigen Herabsetzung der Schilddrüsenfunktion sieht. Die Degeneration des Knorpels mit Wachstumshemmung des Skelettes, die foetale Rachitis hält er für einen foetalen Kretinismus und führt ihn auf primäre Schilddrüsen-Degeneration zurück.

von Eiselsberg sodann, welcher die von Hofmeister geschilderten Wachstumshemmungen nach Thyreoidektomie nicht ausgewachsener

Tiere bestätigte, schliesst sich dieser Ansicht an. Nach dieser Anschauung, welche viele Anhänger zählt, würde also Reduktion oder Wegfall der Schilddrüsenfunktion nicht nur die oben beschriebene Krankheitsform des Myxoedems verursachen, sondern auch die kretinische Degeneration und der Kropf wäre die häufigste Ursache. Kocher glaubt sogar an die Möglichkeit, dass derselbe, solange er blos Hyperplasie sei, ein Sicherheitsventil gegen Kachexia strumipriva, Myxoedem und Kretinismus sein könnte und erst mangelhafte Abfuhr des Sekretes, Anhäufung von Colloid in den Follikeln und sekundäre Umwandlungen (Erweichung, Verfettung, Verkalkung), sowie Zirkulationsstörungen, Blutungen mit Cystenbildung und Bindegewebshyperplasie würden ihm eine pathologische Bedeutung geben und die schlimmen Folgen des Wegfalls der Schilddrüsenfunktion eintreten lassen.

Wenn Kocher, wie er selbst sagt, nicht zu viel Wert auf alle diese Hypothesen legt, so stimmen wir ihm vollständig bei. Die ganze Theorie gleicht einer Lysiasrede, mehr oder weniger kunstvoll auf unrichtiger Voraussetzung aufgebaut.

Wir wollen in erster Linie die Frage eingehender prüfen, ob das Myxoedem, die foetale Rachitis und die kretinische Degeneration ein und derselbe Krankheitsprozess sind.

Das Wesen des Myxoedems haben wir im II. Kapitel gekennzeichnet, es erübrigt auch kurz hier die foetale Rachitis zu besprechen, weil über diesen Begriff nichts weniger als Klarheit herrscht. Vorab hat die als Rachitis bezeichnete sog. englische Krankheit mit den als foetale Rachitis beschriebenen Krankheitsprozessen nichts zu thun; darüber herrscht wohl kein Zweifel mehr. Wir werden die Differenzen später noch kurz skizzieren.

Als foetale Rachitis sollte man daher nur wirkliche Fälle der englischen Krankheit betrachten, welche intrauterin begonnen haben. Ob solche vorkommen, ist fraglich, wenn auch gewiss möglich. Biedert nimmt in seinem Handbuche der Kinderkrankheiten eine congenitale Rachitis an.

War nun schon die Benennung als Rachitis für die in Frage stehenden foetalen Krankheitsbilder eine unglückliche, so wurde die Verwirrung dadurch noch grösser, dass man unter dem Namen foetale Rachitis auch noch ganz heterogene Prozesse subsummirte und namentlich auch kretinische Veränderungen darunter mischte. Es entstanden deshalb auch verschiedene Bezeichnungen, wie Micromelia chondromalacica, oder pseudorachitica, Mikro- und Nanosomie, Osteogenesis imperfecta, Osteopsathyrosis, Micromelia annularis, Osteosclerosis congenita und Osteoporosis congenita.

Virchow unterschied sodann noch kretinoide und kretinistische Formen.

E. Kaufmann hat mit seiner vorzüglichen Arbeit über foetale Rachitis einen grossen Schritt zur Abklärung gethan. Er hat als gemeinsamen Grundprozess eine Störung gefunden, welche er statt Rachitis foetalis Chondrodystrophia foetalis nennt. Sie besteht in mangelhafter Ossifikation wegen mangelhafter Reihenbildung. Er unterscheidet drei Unterarten: die malacische Form bei Erweichung des Knorpels, die hypoplastische mit torpidem Wachstumsstillstand, und die hyperplastische mit ausserordentlich lebhaftem allseitigen, aber ungeordnetem Wachstum.

An der sphenobasilaren und intersphenoidalen Synchondrose ergab die mikroskopische Untersuchung für die letztere Form eine glasige, weiche Grundsubstanz mit verschieden gestalteten, dicht gedrängten, oder reichliche Gruppen bildenden Knorpelzellen, für die hypoplastische dagegen eine mehr homogene hyaline Zwischensubstanz mit meist spindligen, weniger zahlreichen und unregelmässig durch einander gelagerten Zellen.

Wenn nun auch in einzelnen Erscheinungen die mit Chondrodystrophie behafteten Früchte einander ähnlich sind, wie im plumpen Körper, grossen Kopf, kurzen Extremitäten etc., so kommen doch wieder grosse Differenzen gerade in der Länge, der Verbiegung, der Consistenz etc. der Extremitäten vor und dann besonders in der Schädelform, sodass Kaufmann im grossen und ganzen zwei Gruppen unterscheidet. Die erste ist gekennzeichnet durch gute Consistenz des Knorpels, welcher sich nur durch allzu reichliche Gefässzüge makroskopisch vom normalen unterscheidet. Das Hauptmerkmal aber ist der kretinenartige Gesichtausdruck, hervorgebracht durch die tief eingezogene Nasenwurzel, die wulstigen Lider und Lippen, den breiten Mund und die dicken Wangen.

Die Einziehung der Nase beruht bei den Meisten auf Synostose resp. Ossifikation des Tribasilare mit starker Verkürzung, steiler Richtung und kleinem Sattelwinkel; daneben sind aber auch noch die vor dem Tribasilare gelegenen Teile, besonders das Siebbein verkürzt. Bei anderen ist das Tribasilare nur leicht verkürzt, oder sogar von normaler Länge und die eingezogene Nasenwurzel nur durch die Verkürzung der vor jenem gelegenen Teile bedingt.

Bei der zweiten Gruppe sind die Knorpel weich und das charakteristische ist, entgegen der Einziehung der Nasenwurzel allein, eine Abplattung der ganzen Nase, welche auch als Ganzes zurücktritt. Das Tribasilare ist dabei, statt sklerotisch und steil, flach gestreckt und weich, wenig ossificiert. Ganz scharf lassen sich allerdings die beiden Gruppen noch nicht trennen und deshalb hält Kaufmann die beschriebenen Fälle für Produkte eines einheitlichen Prozesses, modificirt durch die Zeit und die Intensität des Auftretens. Je früher und intensiver das Skelett afficiert wird, um so mehr wird das Wachstum hintenangehalten. Es sterben auch

die meisten der mit Chondrodystrophie behafteten Kinder bald nach der Geburt oder in wenigen Wochen. Nun ist es aber doch auch leicht denkbar, dass lebensfähige Kinder mit den Merkmalen dieser Krankheit geboren werden können, wenn sie etwa im späteren Stadium des foetalen Lebens beginnt und nicht allzu intensiv auftritt. Baginsky beobachtete ein solches Individuum von 59 cm Länge im Alter von 8 Monaten und ein anderes von 61 cm im Alter von einem Jahr. Parrot beschreibt einen Fall von 7 1/2 Jahren mit 94 cm Körperlänge. Aber auch Beschreibungen von Erwachsenen fehlen nicht. Schon in Otto's Lehrbuch der pathologischen Anatomie werden Skelette ausgewachsener Personen erwähnt, welche nur bis zu kindlicher Grösse entwickelt waren und ebenso sind von Leisinger, König, Nägele, Litzmann, Zagorsky und Paltauf allgemein und gleichmässig verengte Becken beschrieben, welche wohl Skeletten angehörten, die in ihrer Totalität zurückgeblieben waren. Dann aber glaube ich vor allem auch hierhin die Fälle von Zwergwuchs rechnen zu müssen, wie sie Paltauf in seiner interessanten Abhandlung darstellt.

Ich habe 21 Fälle zusammenstellen können, welche allerdings zum Teil nur mangelhaft beschrieben sind. Dabei sind auch die Kretinen von Dolega und Bernard, welche diesen Namen unrichtigerweise tragen. Einen weiteren Fall, den ich dem äusseren Aussehen nach auch für einen Kretinen hielt, bis mich die genauere Untersuchung des Skelettes eines anderen belehrte, füge ich bei. Es betrifft ein total idiotes Individuum (Widmer) weiblichen Geschlechtes von 18 Jahren und 87 cm Körperlänge. Am Skelett persistieren alle Synchondrosen und Epiphysenknorpel noch. Dann lebt in meiner Nähe eine 20 jährige Zwergin Spirgi, 127 cm hoch, mit etwas breitem, abgeflachten Gesicht und breitem Mund, sonst aber gracilem kindlichen Körperbau und guter Intelligenz. Drei weitere Zwerge habe ich auf dem Kerenzerberge im Glarnerland gefunden, 2 Geschwister und einen Vetter derselben. Die genauere Beschreibung dieser Fälle erfolgt anderswo. Wir wollen sie mit Paltauf kurzweg als Zwergwuchs bezeichnen. Dem männlichen Geschlechte gehören 11, dem weiblichen 3 an; sie haben ein Alter von 8—70 Jahren und eine Körperlänge von 85 bis 140 cm. Während nun das Äussere bei den jüngeren, namentlich den Neugeborenen plump und kurzgliederig ist, sind die Erwachsenen eher gracil und ohne Missgestaltung, mit geraden Knochen. Der Gesichtsausdruck ist etwas prognath.

Die Extremitäten sind meist gerade, aber etwas kurz. Die Genitalien sind äusserlich und innerlich bei beiden Geschlechtern oft auf kindlicher Stufe, oft aber auch normal entwickelt, sodass Fortpflanzung stattfindet. So hat z. B. die von Podak beschriebene Frau zwei Kinder geboren und

zwar das zweite mit allen Zeichen der sogenannten foetalen Rachitis, worin Kaufmann einen Beweis für die Erblichkeit sieht. Die Psyche ist oft intakt, zeigt aber auch Defekte bis zur Idiotie. Von besonderer Wichtigkeit ist das Skelett, weil es die pathologisch anatomische Grundlage des Prozesses bildet. Es ist ein kindliches und ohne Missgestaltung, charakterisiert durch die Persistenz der knochenbildenden Knorpel. So bleiben namentlich die Knorpelfugen der Schädelbasis, des zweiten Halswirbels und des Beckens bestehen und es sind die Wirbel des Kreuzbeins noch völlig von einander getrennt. Die Schädelnähte stehen meist offen und die Löcher, wie die Fissuren sind weit. An den Epiphysen ist die Knorpelscheibe noch erhalten, oder es besteht doch eine rinnenförmige Vertiefung mit lockerer Verbindung. Die Knochenentwickelung ist auf irgend einer Stufe des Bildungsalters stehen geblieben, indem die Verknöcherung an den Synostosen und Epiphysenfugen ausbleibt. Paltauf charakterisiert den Prozess dahin, dass die Knorpelfugen ihr Wachstum nicht vollendet haben und ihre Wachstumsmatrix nicht erschöpft sei. Es besteht eine osteoide Gewebszone weiter, an welche erst sich echter fibrillärer Knochen anlagert. Während normalerweise eine geschlossene Kette von Zellen verschiedener Entwickelung sich findet, stehen hier Zellen verschiedener Entwickelungsstufen unvermittelt neben einander. H. Müller hat die nämliche Knorpelerkrankung mit Hemmung des Lungenwachstums beim Kalbe nachgewiesen.

Die Ätiologie dieses Krankheitsprozesses ist total unbekannt. Wenn, wie oben bemerkt wurde, der Fall Podak für Erblichkeit spricht, so sind dagegen wieder oft die Eltern solcher Individuen ganz normale Leute. welche allerdings zuweilen mehrere Zwerge erzeugen, nebst solchen jedoch auch normale Kinder. Die Zwerge selbst aber haben meist auch solche zu Nachkommen, d. h. normale Kinder. Paltauf nennt den Zwergwuchs die Folge einer Vegetationsstörung, welche zur Einstellung des Längenwachstums führt und ausser Offenbleiben der Knorpelfugen und einer Knorpelhypertrophie geringe anatomische Spuren hinterlässt. In absolut keiner Verbindung hiermit steht natürlich der Zwergwuchs, welcher als Raceneigentümlichkeit bei afrikanischen Völkerschaften gefunden wird und wahrscheinlich auf Klima und Vererbung beruht und ebenso der kleine Wuchs, welcher Mikrocephalie, Mikroencephalie, Hydrocephalus und dergleichen Krankheiten begleitet.

Von einem Zusammenhang mit der osteosklerotischen und osteoporotischen Form der foetalen Rachitis will Paltauf nichts wissen. Seit seiner Publikation sind nun aber die Untersuchungen Kaufmanns bekannt geworden, welcher mit Recht darauf aufmerksam macht, dass diese Trennung nicht für alle Fälle von foetaler Chondrodystrophie zulässig ist. Unter

seinen Beobachtungen findet sich ein Fall (XII.) mit hypoplastischem Typus, welcher zierliche grade Knochen hat und aus welchem bei weiterer extrauteriner Entwickelung wohl ein echter Zwerg nach Paltauf's Beschreibung entstanden wäre.

Dann findet sich beim Zwergwuchs die charakteristische Abplattung der Nase, wie gerade die Abbildung des Schädels in der Arbeit von Paltauf zeigt. Ich möchte dazu noch betonen, dass bei meiner obducierten Zwergin, welche sonst geradezu ein kleinerer Abklatsch des Zwerges Mikolajek von Paltauf ist, die Knochen sehr porös sind.

Der Schädel wiegt maceriert und trocken 255 g, der Oberschenkel 35 g, der Oberarm 12 g, die Ulna 5 g.

Fasst man alles zusammen, so kann man sich der Ansicht nicht erwehren, dass der Zwergwuchs zur Chondrodystrophie gehört. Es scheinen mir die Zwerge extrauterine Fälle der durch torpides Wachstum charakterisierten hypoplastischen Form der Chondrodystrophia foetalis zu sein und somit die II. Gruppe Kaufmann's zu repräsentieren.

Die kleine Statur, die Missbildung im Gesicht, die verschiedenen Grade von verminderter Intelligenz bis zu completter Idiotie, sowie andere, geringfügigere Symptome haben nun dazu geführt, den Zwergwuchs mit dem Kretinismus zu vermengen und so kam es vor, dass z. B. Dolega, sowie Bernard ihre Fälle als Kretinen bezeichneten. Es ist mir nicht anders gegangen. Nachdem ich 20 Jahre lang mich mit der kretinischen Degeneration beschäftigt und Dutzende Lebender mit den verschiedenen Graden des Gebrechens untersucht habe, täuschte mich der erste Fall von Zwergwuchs auch. Ich hielt denselben wegen des Aussehens für exquisiten Kretinismus, bis mich das Skelett aufklärte. So sind dann andererseits auch Fälle von Kretinismus als foetale Rachitis beschrieben worden. (Neumann, Scholz etc.) Dass man stets eine gewisse Unsicherheit fühlte und dies besonders wegen des Auftretens, beweisen die angewendeten Epitheta. Man spricht von sporadischem, foetalem und kongenitalem Kretinismus, neben dem typischen, dem endemischen.

Nun kennzeichnet sich ganz sicher der Zwergwuchs in erster Linie durch das sporadische Auftreten, während die kretinischen Individuen verschiedenster Abstufung nur im Bereiche der Kropfendemien sich vorfinden. Dass im Gebiete dieser beide Krankheiten nebeneinander vorkommen, beweisen meine beiden Fälle ab der Meermolasse und Schaafhausens Zwerg, ab dem Devon bei Koblenz. Von den anderen konnte ich die Heimat nicht sicher genug nachweisen.

Die Chondrodystrophia hypoplastica scheint auch ausnahmslos intrauterin zu beginnen, da bis jetzt noch nichts bekannt ist, dass bei der

Geburt normale Kinder später daran erkrankten. Die kretinische Degeneration dagegen beginnt nicht nur intrauterin; es treten umgekehrt die Zeichen der Krankheit meistens erst im 5. bis 8. Monat des extrauterinen Lebens oder noch später auf. Es ist bekannt, dass Kinder, welche sich in den ersten Lebensjahren ordentlich entwickelten, zuweilen noch der Degeneration anheimfallen und z. B. die bereits etwas erlernte Sprache wieder verlieren. Die Differenz beider Prozesse zeigt uns nun aber ganz evident das anatomische Verhalten.

Wir haben als die schweren Formen der kretinischen Degeneration die endemische Taubstummheit und Idiotie kennen gelernt. Über die Veränderungen des Gehirns, welche diesen Störungen zu Grunde liegen, besitzen wir teils ungenügende, teils gar keine Kenntnisse; wir können nur annehmen, dass die Centren der Sprache und der Psyche bei den kretinisch Degenerierten nicht richtig zur Entwickelung gelangt sind und zwar durch beengende Einwirkung der Schädelkapsel und speziell der mittleren und vorderen Grube. Die kompensatorischen Erweiterungen sprechen wenigstens für ein starkes Wachstum des Gehirns, welches also indirekt durch die Degeneration geschädigt wird. Ob auch eine direkte Einwirkung auf dieses Organ stattfindet, wie auf die Schilddrüse, die Zunge, die Lippen und andere Weichteile ist unbekannt. Das ganze Skelett wird in typischer Weise verändert und es beruht die Störung auf einer Hemmung der Knorpelentwickelung, bei welcher frühzeitig eine Verkalkung einzelner Knorpellager eintritt.

Schon im vorigen Jahrhundert hat Malecarne darauf aufmerksam gemacht; genauere Untersuchungen aber verdanken wir bekanntlich Virchow und Klebs. Letzterer charakterisiert im Archiv für experimentelle Pathologie, Bd. II, den Prozess folgendermaassen: »Hier bleibt das erste Stadium, die Knorpelzellentwickelung dürftig, die Zwischensubstanz nimmt dabei nicht zu, wird sogar, indem sie Kalksalze aufnimmt, härter und widerstandsfähiger. Erst allmählich beginnt in den atrophischen Knorpel- und Markzellen eine Lebensäusserung sich bemerkbar zu machen, bestehend in Vermehrung derselben und Einschmelzung der verkalkten Grundsubstanz, welcher dann die Bildung der Knochensubstanz in gewöhnlicher Weise auf dem Fusse folgt.« Und im Handbuch der allgemeinen Pathologie betont er, »dass die nur mangelhaft wuchernden und keine Reihen bildenden Knorpelzellen an der Wucherungsgrenze sich nicht vergrössern, wie dies sonst an dieser Stelle geschieht, sondern klein und zackig bleiben. Die sie umgebenden Höhlen erweitern sich, die Zwischensubstanz verschmälert sich und schmilzt zum Teil ein, der Rest verkalkt«.

Durch die mangelhafte Knorpelentwickelung bleibt das endostale Knochenwachstum zurück und zwar in der Richtung, welche senkrecht

auf die Knorpelfuge geht. Es sistiert ganz, wenn der Knorpel aufgezehrt ist und eine Synostose sich gebildet hat. Das kommt nun an der Schädelbasis am häufigsten vor und zwar entwickelt sich die prämature Synostose oft schon in sehr frühem fötalem Leben. Während sonst normalerweise bei der Geburt oder bald nachher nur das vordere und hintere Keilbein mit einander verwachsen sind, findet man bei solchen Kindern auch eine Synostose des Keilbeins und Grundbeins, zwischen welchen sonst die Synchondrose bis zur Pubertät und darüber hinaus persistiert. Diese frühzeitige Verknöcherung ist die wichtigste; sie erfolgt aber auch in der Synchondrose zwischen dem Keilbein und den übrigen Schädelknochen. Die prämature Synostose der Schädelbasis bewirkt nun eine Verkürzung derselben; der Schädelgrund wird mehr nach oben gebogen, der Vereinigungswinkel zwischen Keilbein und Grundbein kleiner und der Clivus steiler. Dabei verändert sich auch die Stellung der einzelnen Knochen, indem die Felsenbeine sich mehr flach und quer stellen, die grossen Keilbeinflügel schmäler bleiben, die Jochbeine, der Kiefer und der Nasenrücken vorgeschoben werden, die Nasenwurzel breit und eingedrückt erscheint und dadurch die weniger tiefen und breiten Augen von einander entfernt werden. Besonders die mittlere Schädelgrube wird dadurch verengt und dann erfolgt meistens eine kompensatorische Erweiterung, welche namentlich in die Breite, aber auch nach anderen Radien geht. Diese basilarsynostotische Schädelform bedingt die bekannte Physiognomie der Kretinen.

In zwei vorzüglichen, aber leider wenig beachteten Arbeiten hat 1881 Dr. Höfler in Tölz Mitteilungen über die kretinistischen Veränderungen an der lebenden Bevölkerung des Bezirkes Tölz gemacht. Die Kropfendemie auf der Trias- und Meermolasse daselbst ist von sehr stark ausgeprägten schwereren Formen der kretinischen Degeneration begleitet. Die Sprachstörungen zeigen sich namentlich als Dyslalia (Lallen, Mouillieren) bis zur Alalia; dann ist dabei mangelhafte Intelligenz bis zu kindlicher Stufe derselben vorhanden und neben der kleinen Figur und dem schleppendem trägen Gange charakterisiert namentlich die Entwickelung des Schädels die Entartung. Es ist leider unmöglich, die eingehende Untersuchung von 135 Schädeln aus den Ossarien, sowie von 107 Lebenden auch nur einigermafsen hier zu reproduzieren; wir müssen uns auf das notwendigste beschränken.

Die von Ranke gefundene Thatsache, dass in Bayern mit der Annäherung an das Gebirge die Brachycephalie zunimmt, bestätigt Höfler und weist nach, dass sich im Bezirk Tölz eine Tendenz zur Hyperbrachycephalie bemerkbar macht, indem 42 % der Schädel hyperbrachycephal sind und 10,3 % eigentliche Rundköpfe darstellen.

Diese Hyperbrachycephalie betrifft am stärksten die mit kretinischer Degeneration Behafteten und es weicht der Längenbreitenindex des Schädels

um so mehr vom mittleren Werte der dortigen Bevölkerung (85,0) ab, je ausgesprochener die kretinistische Form ist.

Die Messungen haben des weiteren ergeben, dass die Basilarlinie und die Nasenhöhe verkürzt ist und häufig, mehr oder weniger ausgebildet, ein Processus frontalis der Schläfenschuppe besteht, was schon von Virchow als kretinistisches Merkmal angegeben wurde.

Während nun hier bei uns meistens eine kompensatorische Erweiterung des Schädels nach den Seiten resp. der Breite geht, beobachtete sie Höfler bei der Bevölkerung von Tölz namentlich auch häufig nach hinten und nach der Höhe. Die Richtung der Kompensation hängt natürlich von dem Umstande ab, welche Nähte des Schädeldaches früher verschmelzen. Frühe Synostose der Lambda- und Schuppennaht führt z. B. zu Spitzkopf, Zuckerhutkopf und Turmkopf mit abgeplattetem Hinterhaupt, während bei zeitiger Verwachsung der Scheitel- und Stirnbeine der Breitkopf sowie derjenige mit ausgezogenem Hinterhaupt entsteht und wenn diese Synostose einseitig auftritt, die schiefe Brachycephalie. Diese verschiedenen Schädelformen bei kretinischer Degeneration veranschaulicht Höfler durch zahlreiche Abbildungen.

Nun hat schon Virchow darauf aufmerksam gemacht und es wird von Klebs ausdrücklich betont, dass das Knorpellager nicht absolut in allen Fällen verknöchern müsse, sondern auch erhalten bleiben könne. In diesem Falle bleibe alsdann das Wachstum der Knochen infolge der geringen Knorpelentwickelung zurück. Es fanden nämlich schon Niepce, Stahl und auch Klebs am Kretinenschädel die Synchondrose zwischen Keilbein und Grundbein erhalten. Ob diese seltenen Befunde Ausnahmen von der Regel sind oder ob es sich um die hypoplastische Form der foetalen Chondrodystrophie handelt, lässt sich nicht entscheiden. Wenn man aber sieht, wie grosse Unsicherheit herrscht, so dass Kretinen als foetale Rachitis und umgekehrt beschrieben werden, so ist eine Verwechslung auch hier nicht unmöglich. Da die kretinische Degeneration in verschiedenen Stadien des foetalen Lebens beginnen und mit verschiedener Intensität auftreten kann, so ist es leicht verständlich, dass durch die kretinische Wachstumsstörung zahlreiche Abstufungen und Grade von der ausgesprochenen foetalen Schädelform bis zum annähernd normalen Schädel sich entwickeln.

Diesen Kretinenschädeln gegenüber hat der Zwergwuchs an der Schädelbasis offene Knorpelfugen, oft sogar noch offene Nähte und statt der charakteristischen Einziehung der Nasenwurzel eine Abplattung der Nase als ganzes mit etwas Prognathismus.

So ist auch am Becken eine deutliche Differenz zu konstatieren. An demjenigen der Kretinen findet eine allgemeine Verengerung statt, wie schon

Maffei und besonders Peter Müller nachgewiesen haben. Ich konnte dies am Becken lebender Kretinen bestätigen, sowie an einem bei Obduktion gewonnenen. Die Knorpelfugen, welche die verschiedenen Teile verbinden, bleiben eben nicht über die normale Zeit hinaus bestehen, wie dies diejenigen des Zwergbeckens bis ins hohe Alter thun. Das nämliche ist bei den Röhrenknochen der Fall. Sie haben noch in spätester Zeit ihre Epiphysenknorpel und entwickeln sich in proportionalen Dimensionen. Anders ist es beim Kretinismus.

An den Extremitäten dieser findet eine Verkürzung durch die geringe Knorpelentwickelung statt. Leider fehlen über die Epiphysenknorpel eingehende Untersuchungen, wenigstens bei den Erwachsenen. Im jugendlichen Knorpel findet sich die Atrophie der Knorpelzellen und es mangeln deutliche Ossifikationspunkte. Die Abplattung der Gelenkköpfe des Femur, wie sie Klebs beschreibt, fand ich kürzlich am Hüftgelenk eines 24jährigen Kretinen; der Hals ist kurz und dick und der Kopf entsprechend breit. Er bildet jedoch nicht wie normaler Weise $^2/_3$ einer Kugel, sondern sieht aus als wie von der Gelenkpfanne her in der Richtung der Axe des Schenkelhalses zusammengedrückt. Circa 1 cm von der Oberfläche weg finden sich an demselben noch die Überreste des Epiphysenknorpels als 2 mm dicke wellige Streifen und als unregelmässig eingelagerte Inselchen. Es scheint also bei den Kretinen an den Epiphysenknorpeln nicht ein frühzeitiger Verbrauch der Matrix stattzufinden, wie an den Knorpelfugen der Schädelbasis. Das Wachstum scheint mehr durch gestörte Knorpelentwickelung behindert zu werden, wie es Virchow und Klebs auch ausnahmsweise an der Schädelbasis beobachteten. Jedenfalls aber persistieren die Epiphysenknorpel bei der kretinischen Degeneration nicht über die Entwickelungszeit hinaus, wie bei dem Zwergwuchs. Paltauf betont, dass er unter einer grossen Zahl von Kretinenskeletten nicht eine einziges mit offenstehenden Epiphysenfugen fand.

In einem Punkte scheint mir das Resultat beider Krankheitsprozesse das gleiche zu sein nämlich in der Verkürzung der Wirbelsäule.

Die Wirbel sind beim Zwergwuchs im Verhältnis zur Breite sehr niedrig und es wird dadurch, sowie durch die kurzen Beine die Körperlänge reduziert. Die kleine Statur der Kretinen hingegen wurde bisher nur durch die Kürze der unteren Extremitäten erklärt. Dass diese mitwirkt, ist selbstverständlich, aber relativ in gleichem Mafse thut dies jedenfalls auch die Verkürzung der Wirbelsäule. Messungen bei normalen und kretinischen Individuen haben mir ergeben, dass das Verhältnis der unteren Extremitäten zur Körperlänge bei beiden Kategorieen gleich ist und nicht etwa beim Kretin ein langer Rumpf auf kurzen Beinen sitzt.

So sehen wir, dass die kretinische Degeneration und der Zwergwuchs einander allerdings etwas ähnlich sind in der kleinen Statur, der vom Normalen abweichenden Physiognomie und den Störungen des Intellektes. Sie beruhen beide auf einer Skeletterkrankung resp. auf Störung der endostalen Knochenbildung. Beim Zwergwuchs produziert aber diese durch verzögerte Knochenneubildung ein Skelett von juvenilem Charakter mit geringer Missbildung am Schädel, beim Kretinismus dagegen bewirkt die verfrühte Verknöcherung an der Schädelbasis die typischen Missbildungen durch Verkürzung der Basis und kompensatorische Erweiterungen nach den anderen Seiten.

Wenn wir somit sehen, dass jedenfalls die hypoplastische Chondrodystrophie mit der kretinischen Degeneration nicht identisch ist, so ist die Frage in Bezug auf die I. Gruppe Kaufmanns doch eine andere. Diese ist charakterisiert durch die Sklerose am Grundbein mit ausgesprochener Kretinenphysiognomie, so dass man den Eindruck erhält, es handle sich um kretinische Degeneration, welche schon sehr frühzeitig und intensiv begonnen hat und die Frucht zu extrauterinem Leben unfähig machte. In diesem Falle so würden die erwachsenen Kretinen den Zwergen Paltaufs gegenüberstehen resp. die hyperplastische Chondrodystrophie würde zur kretinischen Degeneration, die hypoplastische zum Zwergwuchs führen. Ob dem so ist, ob die hyperplastische Form endemischen Ursprunges ist und beide Kategorieen von Chondrodystophia foetalis zwei ganz verschiedene Prozesse sind, müssen weitere Untersuchungen lehren. Es spricht sehr vieles dafür.

Ein Vergleich dieser Krankheit in beiden Formen mit der Rhachitis zeigt sofort die Heterogenie der Prozesse. Die Chondrodystrophie ist durch das gestörte endostale Wachstum der Knochen charakterisiert, während das periostale erhalten ist. Die Rhachitis dagegen beruht auf einer zu geringen Kalkablagerung, welche weiche biegsame Knochen macht. Nicht nur an den Epiphysen, sondern namentlich auch am hyperämischen Periost, entsteht neues kalkarmes oder kalkfreies Knochengewebe, sogenanntes osteoides, in gesteigerter Menge, vielfach nach Vorausgang von Aufsaugung des früher normal gebildeten Knochens (Biedert). Das Fehlen der periostalen Knochenlamellen, der knotigen Auftreibungen der Rippen am Sternalende derselben, der Biegsamkeit und der Verkrümmungen der Röhrenknochen lassen auf den ersten Blick die Chondrodystrophie von der Rhachitis unterscheiden. Dazu kommt dann noch der Umstand, dass fast ausnahmslos sich die Rhachitis extrauterin, im 2. bis 3. Altersjahr, am normalen Knochen entwickelt und meist heilt und dass die Psyche dabei immer intakt bleibt.

Wir lassen den Namen foetale Rhachitis fürderhin fallen resp. führen ihn nur noch an, wo es wegen des Verständnisses unumgänglich nötig ist. Hat nun aber die Chondrodystrophia foetalis Kaufmanns, eventuell eine der beiden Gruppen, mit der Chondrodystrophia thyreopriva Hofmeisters resp. mit dem Myxoedem etwas zu schaffen? Sind diese beiden Krankheiten identisch und das Produkt einer primären Vernichtung, oder doch hochgradigen Beeinträchtigung der Schilddrüsenfunktion, wie Hofmeister glaubt? Wir müssen dies verneinen.

Es ist zweifellos, dass vorab das histologische Verhalten des Knochens resp. Knorpels für die Zusammengehörigkeit einigermasen spricht. Hofmeister hält wirklich die Knorpelerkrankung bei den thyreoidektomirten Kaninchen mit mangelhafter Reihenbildung, Längsfaserung, Lückenbildung, Vermehrung der Grundsubstanz, blasiger Auftreibung der Knorpelhöhlen und Schrumpfung der Zellen für völlig identisch mit den Befunden bei Chondrodystrophia foetalis, wie sie Kaufmann, H. Müller, Kirchberg und Marchand beschreiben. Wenn wir nun aber auch die grösste Ähnlichkeit zugeben, so ist es doch nicht möglich, eine Identität anzuerkennen, weil denn doch der Chondrodystrophie die übrigen charakteristischen Merkmale des Myxoedems fehlen und namentlich das Verhalten der Schilddrüse gegen die Einheit des Prozesses spricht. Unter den Fällen von Chondrodystrophie, welche bald nach der Geburt untersucht wurden, sind über die Schilddrüse 16 mal Angaben gemacht, bei Erwachsenen 4 mal. Abwesenheit derselben will Bowlby (nach Hofmeister) in 3 Fällen beobachtet haben, klein nennt sie Kaufmann in 2 Fällen, ohne Veränderung oder nicht vergrössert hat er sie in 5, Marchand-Kirchberg in 1 Fall gefunden. Dasselbe berichtet H. Müller von den Kälbern mit Chondrodystrophie. Vergrössert oder strumös war sie 5 mal. Kaufmann nennt sie 1 mal eine gefässreiche parenchymatöse Struma und 2 mal schildert er die Alveolen mit polygonalen Zellen gefüllt, ohne nachweisbares grobes Lumen oder kolloiden Inhalt.

Beim Zwergen Weinert fand Dolega die Schilddrüse bis auf einige kleine Reste beider Seitenlappen vollständig geschwunden; letztere blassbraun, zähe, nicht kolloid.

Bernard traf bei der Zwergin Pöhl (denn eine solche und nicht eine Kretinie ist dies) an typischer Stelle keine Schilddrüse, aber »an der linken Halsseite in der Gegend des M. sternokleidomastoideus eine accessorische Drüse von ungefähr Haselnussgrösse, die möglicherweise für die Schilddrüse vikarierend einzutreten hatte«.

Paltauf nennt sie beim Zwergen Micolajek sehr klein, blassrot und His (nach Paltauf) sagt nur, es sei keine Struma vorhanden gewesen, also offenbar eine normale Schilddrüse. Bei der von mir beobachteten Zwergin

Widmer ergab die Obduktion eine aus zwei Lappen bestehende Schilddrüse, jeder Lappen 4 cm lang, 2,5 cm breit und 1 cm dick. Diese Grösse dürfte für einen solchen Körper genügen, wenn Henle für Erwachsene 5—7 cm Länge, 3—4 cm Breite und 1,5—2,5 cm Dicke angiebt. Konsistenz und Farbe dieser Schilddrüse waren normal und die mikroskopische Untersuchung ergab vollständig normales Schilddrüsengewebe.

Angesichts dieser Befunde kann man nun jedenfalls nicht behaupten, den Individuen mit Chondrodystrophia foetalis und Zwergwuchs fehle die Schilddrüse resp. der Wegfall ihrer Funktion sei die Krankheitsursache, wie bei der Chondrodystrophia thyreopriva Hofmeisters. In einem Dritteil bestanden unveränderte Schilddrüsen, in einem weiteren Dritteil waren sie strumös entartet, bei zweien klein und 3 mal sollen sie gar nicht vorhanden gewesen sein. In der grossen Mehrzahl hatten die betreffenden Individuen funktionsfähiges Schilddrüsengewebe, denn kleine Schilddrüsen haben viele Leute und dass die kropfig entarteten Schilddrüsen nicht funktionieren sollen, ist eine unbewiesene Behauptung, auf welche wir bald zu sprechen kommen.

Dann fehlen aber auch die andern charakteristischen Zeichen, welche nach Ausfall der Schilddrüsenfunktion auftreten. Die schleimige Hypertrophie der Haut und des subkutanen Gewebes, welche das Myxoedem charakterisiert, fehlt. Kaufmann hat nicht schleimige Hypertrophie der Haut, sondern starke Fettentwickelung im kutanen und subkutanen Gewebe bei einigen seiner Foeten beobachtet. Die hirsekorn- bis linsengrossen Träubchen waren allerdings durch sulziges Bindegewebe getrennt, aber es ist doch vorwiegend fettige Hypertrophie, welche die Haut verdickte.

Dolega sah nur an der Gesichtshaut des Zwergen Weinert »Ödem«, die übrige Haut war normal, wie es Bernard ausdrücklich für die Zwergin Pöhl betont und ich bei meinen Fällen bestätigen kann.

So darf die Chondrodystrophia foetalis trotz ihrer Ähnlichkeit im anatomischen Krankenbilde mit der Chondrodystrophia thyreopriva nicht zusammen geworfen werden. Wären sie identisch, wofür vollgültige Beweise absolut fehlen, dann hätten wir ein Beispiel, wie ein und dieselbe Krankheit aus zwei verschiedenen Ursachen entstehen kann, denn der Schilddrüsenausfall ist nicht die Ursache der foetalen Chondrodystrophie, bewirkt aber bei jugendlichen Individuen ein ähnliches Krankheitsbild. Beim Menschen ist nur ein einziges solches beschrieben. Kocher, Juillard und Lanceraux haben allerdings auf das Sistieren des Wachstums nach Entfernung der Schilddrüse aufmerksam gemacht; die so wichtigen Untersuchungen der Synostosen und Synchondrosen fehlen aber. Grundler hat wenigstens bei Jordan, welchem mit 10 Jahren die Schilddrüse exstirpiert wurde, konstatiert, dass bei einer Körperlänge von 127 cm

die Epiphysengrenzen noch grösstenteils im 28. Jahre erhalten waren. Wenn auch die mikroskopischen Untersuchungen fehlen, so dürfen wir diesen Fall doch jedenfalls den Resultaten Hofmeisters und v. Eiselsbergs an die Seite stellen.

So kann man also keine Verwandtschaft zwischen der foetalen Chondrodystrophie und dem Myxoedem anerkennen. Es deutet alles darauf hin, dass drei verschiedene auf Störung des Knochenwachstums beruhende Prozesse nicht genügend auseinander gehalten worden sind; allerdings ist bis zur Stunde noch nicht eine scharfe Trennung aller einzelnen bisher publizierten Fälle möglich. Wenn wir der Klarheit halber eine schematische Darstellung machen wollen, so dürfte sich folgendes Resultat ergeben:

| | I. | II. | III. |
|---|---|---|---|
| a) Ätiologie | endemisches Miasma. | Unbekannt. | Wegfall der Schilddrüsenfunktion. |
| b) Krankheitsbild d. Foetus und der nicht ausgewachsenen Individuen | hyperplastische Chondrodystrophie mit prämaturen Synostosen der Schädelbasis und Kretinenphysiognomie. Zurückbleiben des Längenwachstums. | hypoplastische Chondrodystrophie mit Persistenz aller Knorpelfugen. Physiognomie mit abgeplatteter Nase. Zurückbleiben des Längenwachstums. | hypoplastische Chondrodystrophie mit Persistenz der Knorpelfugen. Zurückbleiben des Längenwachstums; akute Tetanie und Myxoedem. |
| c) Fertiges Krankheitsbild resp. Krankheit bei Erwachsenen. | Kretinische Degeneration verschiedenen Grades. | Zwergwuchs verschiedenen Grades. | Tetanie und Myxoedem. |

Es bleibt uns nun noch übrig, den Nachweis zu leisten, dass die kretinische Degeneration auch mit dem Myxoedem keine Verwandtschaft und keine ätiologischen Beziehungen hat. Im Auftreten zeigt sich schon der Unterschied, dass die erstere eine endemische Krankheit ist, während das Myxoedem eine sporadische, an keinerlei lokale Verhältnisse gebundene.

Am Myxoedem erkranken sodann selten ganz junge Individuen, sondern meistens erwachsene Personen. Die kretinische Degeneration jedoch beginnt vom frühesten Alter an und entwickelt sich bis ins 3. Altersjahrzehnt. Auch im Geschlecht gehen die beiden Prozesse auseinander, indem das Myxoedem meistens erwachsene Frauen befällt, die kretinische Degeneration jedoch in den schwereren Formen beim männlichen Geschlecht prävaliert.

Die äussere Erscheinung zeigt nur etwas Ähnliches im ausdruckslosen gedunsenen Gesicht, dem plumpen Körper, dem schleppenden Gang, der Abnahme des Gehörs, der Schwerfälligkeit der Sprache und den Störungen, des Intellektes. Dazu kommen noch die Wachstumsstörungen der vom Myxoedem befallenen nicht ausgewachsenen Individuen. Hier muss sehr betont werden, dass es sich um Ähnlichkeit, nicht um Gleichheit handelt und zwar in allen Punkten. Die charakteristische Physiognomie ist bei den Kretinen, wie bei den Zwergen durch die Stellung der Schädelknochen bedingt, bei den Myxoedemetösen aber durch die Veränderung der Weichteile des Gesichtes. Durch diese entsteht auch das plumpe gedunsene Aussehen des Körpers. Es fehlen dann auch beim Kretinismus die schleimige Hypertrophie der Haut, die maulwurfstatzenartigen Hände, die Brüchigkeit der Nägel etc. Die Störungen seitens des Nervensystems sind ebenfalls ganz andere. Die Sensibilitätsstörungen des Myxoedems fehlen den Kretinen; die Motilitätsstörungen, diejenigen des Gehörs, der Sprache und des Intellektes beruhen bei diesen auf irreparabler Entwickelungshemmung einzelner Zentren, beim Myxoedem dagegen auf einer Ernährungsstörung des ganzen Gehirns resp. der normal entwickelten Zentren. Diese Störung ist nicht irreparabel, sie kann vielmehr, wenigstens vorübergehend, gehoben werden, was die Resultate der Implantation und der Substitutionstherapie beweisen.

Der Ausgang der beiden Krankheitsprozesse ist ein sehr verschiedener. Das Myxoedem tritt in allen Altersstufen auf, ist progredient und endet nach einer Reihe von Jahren tödtlich; die kretinische Degeneration hingegen entwickelt sich bis zum vollendeten Wachstum, also bis in die Mitte des 3. Altersjahrzehntes. Von da an ist keine Progredienz mehr zu entdecken und die Kretinen können mit ihrer fertigen Degeneration ein hohes Alter erreichen. Wenn im gehemmten Längenwachstum unausgewachsener Individuen beide Prozesse etwelche Ähnlichkeit haben, und beiden eine Knorpelerkrankung zu Grunde liegt, so zeigt hinwiederum gerade diese, dass sie nicht zusammen gehören, vielmehr pathologisch-anatomische Gegenstücke sind. Während bei den Versuchstieren Hofmeisters und v. Eiselsbergs, sowie bei Grundlers Jordan, welcher an operativem Myxoedem litt, in den persistierenden Knorpelfugen die Ossifikation verzögert ist, charakterisiert ein zu rascher Aufbruch der Knorpelmatrix mit prämaturen Synostosen die kretinische Degeneration.

Damit wären wir am Schlusse der Ausführungen über die Verwandtschaft von Myxoedem und kretinischer Degeneration. Es ist nun aber die Ätiologie für beide Prozesse als die nämliche bezeichnet worden und soll der Wegfall der Schilddrüsenfunktion nicht nur das Myxoedem, sondern

auch die kretinische Degeneration herbeiführen. Hiermit wäre allerdings die Identität besiegelt. Diese Frage wollen wir nun prüfen.

So ziemlich allgemein hat man der Anschauung gehuldigt, der Kropf und die schwereren Formen der kretinischen Degeneration seien Parallelerscheinungen und die letzteren entstehen nur da, wo die Ursachen intensivere sind, wie denn auch wirklich nur die schweren Kropfendemien von Taubstummheit und Idiotie begleitet sind. Man hat allerdings, darauf gestützt, den Kropf als einen »Vorläufer« des Kretinismus betrachtet und hat namentlich darauf hingewiesen, dass die Eltern der Kretinen oft kropfig sind. Dass nun aber die Heredität nicht jene Rolle spielt, welche ihr zugedacht war, beweist die Thatsache, dass einerseits Eltern ohne die geringste kretinische Veränderung, selbst ohne Schilddrüsenschwellung, neben Vollsinnigen, hochgradige Kretinen zu Nachkommen haben und andererseits nicht nur kropfige, sondern sogar Kretinen im Gebiete der Endemie, nicht etwa nur ausserhalb den miasmatischen Einflüssen, normale Kinder erzeugen können. Man hat auch gut gewusst, dass die Kretinen nicht alle, aber doch die meisten mit Kropf behaftet sind, man hat aber dennoch den Kretinismus nicht auf die kropfige Entartung der Schilddrüse zurückgeführt.

Nun erklärt Kocher in seiner Publikation »Zur Verhütung des Kretinismus und kretinoider Zustände« die bisherige Auffassung für eine falsche und stellt folgende Theorie auf: »Die Schädlichkeiten, welche den Kropf erzeugen, führen niemals, und wenn sie auch noch so mächtig einwirken, direkt zum Kretinismus, nicht einmal in seinen gelindesten Graden; erst dann und nur dann entsteht Kretinismus, wenn durch die kropfige Entartung der Schilddrüse, aber ganz ebenso gut durch jede andere Schädlichkeit, die Funktion der Schilddrüse aufgehoben oder schwer beeinträchtigt ist. Aber in diesem Falle kommt allerdings der Kretinismus, sei es in gelinderer oder schwererer Form, auch stets zum Ausbruch.«

Die Beweise, welche Kocher nun bringt, müssen wir der Reihe nach erörtern.

Die Fälle von Curling und Fagge, bei welchen die Schilddrüse gefehlt haben soll, sind keine Kretinen, sondern es handelt sich um Rhachitis foetalis resp. Chondrodystrophia foetalis, wohin sie selbst Hofmeister, ein Anhänger der Kocher'schen Theorie, rechnet. Sie fallen somit ausser Betracht.

Die Schilddrüse soll durch strumöse Entartung atrophieren und ihre Funktion bis zur Vernichtung beschränkt werden. Deshalb habe die Kropfoperation auf die Entwickelung resp. die Funktion einen wohlthätigen Einfluss und diene dazu, die Vernichtung hintanzuhalten. So lange noch gesunde Schilddrüsensubstanz erhalten sei, habe der Kropf

mit dem Kretinismus nichts zu schaffen, daher Kröpfe bei gewöhnlichen Dummköpfen, »verständigen, sogar gelehrten Herren und sehr liebenswürdigen Damen« angetroffen werden. Die Atrophie der Schilddrüse entwickle sich so, dass das um die strumös entarteten Knoten gelegene normale Drüsengewebe gedrückt und gezerrt und vielleicht auch chemisch beeinflusst werde, bis es zu Grunde geht. Histologisch finde man wirklich die Drüsenbläschen und Follikel in unmittelbarer Nähe der Neubildung plattgedrückt.

Unter 32 untersuchten Kretinen verschiedenen Grades konnte Kocher nun allerdings nur bei 6 das Bild des Myxoedems, also den »echten Kretinismus« wieder erkennen. Von diesen hatten 4 einen Kropf und 2 gar keine Schilddrüse. 12 weitere Fälle werden den gelinden Graden des echten Kretinismus zugeteilt; von ihnen hatten nur 3 starke Kröpfe, 4 besassen kleinere, 5 gar keine und »leider« sei nur bei einem einzigen ausdrücklich nicht blos das Fehlen eines Kropfes, sondern auch das Fehlen einer Schilddrüse erwähnt.

Im weiteren konnte Kocher bei Kindern mit Makroglossie Abwesenheit der Schilddrüse nachweisen.

Das sind die Beobachtungen über strumöse Veränderungen der Schilddrüse, welche beweisen sollen, dass der Kropf die weitaus verbreiteste Schädlichkeit ist, welche die Schilddrüsenfunktion vernichtet.

Wir können dieses nicht als Beweise betrachten und zwar aus folgenden Gründen. Vorab kommt eine Druckatrophie, wie sie behauptet wird, mit Vernichtung der Funktion gar nicht vor. Die Kropfknoten entstehen durch Umwandlung des normalen Gewebes und nicht durch Verdrängung; eine solche mag bei einzelnen Lappen entstehen, wenn diese ein starkes Wachstum aus sich heraus zeigen. Die diffusen Strumen sodann entwickeln sich durch gleichmässige Gewebshyperplasie. (Virchow, Hitzig u. A.) Man findet bei den Kropfexcisionen immer noch zur Genüge normales Drüsengewebe; selbst bei den grössten Strumen, welche enormen Druck auf die Trachea und andere Nachbarorgane machen, kann man keine gespannte Kapsel entdecken, welche das gesunde Drüsengewebe komprimiert oder zerrt. Gerade bei diesen liegen die grossen degenerierten Knoten an der Peripherie des allgemeinen Tumors und neben sowie zwischen denselben befinden sich entweder mehr oder weniger dicke Lagen von normalem Schilddrüsengewebe, oder ganz freie abgegrenzte Knoten desselben, welche vermöge ihrer freien Lage und Verbindung weder Druck noch Zerrung erleiden können. Nun kann man allerdings sagen, das seien die Kröpfe der »verständigen, sogar gelehrten Herren und der liebenswürdigen Damen«. Es ist dies richtig; ich habe bei dieser Kategorie von Kropfigen solche Strumen zur Genüge entfernt, ja sogar

Knoten aus denselben zur wirksamen Implantation in die Bauchhöhle verwendet und zwar von einer liebenswürdigen, intelligenten Dame, welche Urenkelin eines geistreichen, weltberühmten, deutschen Schriftstellers ist. Aber ich habe gerade solche Kröpfe auch bei Dummköpfen excidirt resp. bei Kretinen. Damit sind wir bei der Hauptfrage angelangt. Entweder haben die Kretinen normal funktionierendes Schilddrüsengewebe oder nicht; nur im letzteren Falle darf die Ursache des Kretinismus im Wegfall der Schilddrüse resp. ihrer Thätigkeit gesucht werden.

Kocher hat nun in zwei Fällen von hochgradigem und in einem Falle von gelindem und »echtem Kretinismus« die Schilddrüse nicht finden können; v. Eiselsberg konstatierte bei 13 typischen Kretinen 10 mal Kropf und 3 mal »schien« die Schilddrüse zu fehlen.

Thatsache ist es aber, dass die Kretinen meistens alle möglichen Formen des Kropfes aufweisen, von einfachen leichten Hyperplasien, welche der normalen Schilddrüse ganz nahe stehen, bis zu voluminösen hervortretenden Tumoren und kleinen retropharyngealen und substernalen Knoten. Solche fand ich bei 19 kropfigen Kretinen in Gränichen 4 mal. Ich habe nun nochmals mit zwei Assistenten eine grössere Anzahl Kretinen und zwar verschiedenen Grades und Alters auf den Kropf resp. die Schilddrüse untersucht, die jüngeren in der Idiotenanstalt Bremgarten, die älteren in den umliegenden Dörfern und in Königsfelden. Bei den 20 Erwachsenen in der Umgebung fanden wir 4 mal Schilddrüsen von normaler Grösse, 15 mal Kröpfe, und zwar weiche oder cystische oder solche mit fibrösen Knoten, seitlich, zentral, substernal und auch weit nach hinten von Trachea und Oesophagus gelegen. Bei einem einzigen Individuum war die Schilddrüse nicht zu fühlen. In der Irrenanstalt Königsfelden untersuchte ich 13 erwachsene Kretinen. Bei einem einzigen Individuum war die Schilddruse schwer zu palpieren, bei zweien zeigte sie normale Grösse. In 2 Fällen bestand leichte, in zweien hochgradige Anschwellung der ganzen Schilddrüse, während 6 mal nur einseitige stark entwickelte Sruma sich vorfand. In Bremgarten wurden 98 (59 Knaben, 40 Mädchen) Idioten untersucht, von welchen nur 4 in den zwanziger Jahren stehen, die übrigen im Alter von 3—16 Jahren. Von diesen haben 61 Zeichen kretinischer Degeneration, 37 sind Fälle sicherer sporadischer Idiotie oder zweifelhafte. Nun fand sich bei der sporadischen Idiotie die Schilddrüse nur 9 mal (24%) vergrössert und 3 mal war sie nicht zu fühlen; bei den kretinisch Degenerierten dagegen war 38 mal (62%) Struma vorhanden und 4 mal die Schilddrüse nicht nachzuweisen. Das letztere ist nun aber auch bei normalen Menschen aus kropffreier Gegend oft der Fall, wie ich mich bei meinen Kranken aus dem Jura täglich überzeugen kann. Wenn auch der geübte Finger des Kropfoperateurs die Schilddrüse nicht fühlt, so ist damit doch nicht

gesagt, dass sie nicht da sei, ganz abgesehen von den Nebenschilddrüsen und den accessorischen. Die Befunde an den Lebenden liefern somit nicht den geringsten Beweis, dass den Kretinen die Schilddrüse fehlt.

Kocher sagt nun (Seite 601), bei einem Kinde mit angeborener Cachexia strumipriva sei der Mangel der Schilddrüse durch die Autopsie festgestellt worden. Da nichts weiter gesagt wird und nur eine Abbildung des Kindes vorliegt, ist es nicht einmal sicher, ob wir es mit Chondrodystrophia foetalis hypoplastica oder mit kretinischer Degeneration zu thun haben. Auch die Bemerkungen von Langhans über diesen Fall (Virchows Arch. Bd. 128. 380) gestatten keinen Entscheid. Er sagt nur, das Mädchen habe im äusseren Habitus und auch in der Gesichtsbildung den Charakter des Kretinismus dargeboten. Jedenfalls stehen aber diesem Befunde zwei andere gegenüber, bei welchen das Vorhandensein der Schilddrüse mit Sicherheit konstatiert ist. Der eine der beiden Foetus von Neumann, sowie derjenige von Scholz, welche als foetale Rhachitis beschrieben sind, charakterisieren und legitimieren sich durch die prämaturen Synostosen der Schädelbasis als Kretinen. Bei Foetus A (Neumann) heisst es »totale Verknöcherung des vorderen und hinteren Keilbeins, sowie eine ebensolche des hinteren Keilbeins und des Hinterhauptbeins«, beim Foetus B »totale Verschmelzung vom hinteren und vorderen Keilbein. Zwischen hinterem Keilbein und Hinterhauptbein ein schmaler Spalt, in den eine höchstens millimeterbreite Knorpelmasse eingeschoben ist. Am untersten Teile des Spaltes fehlt der Knorpel gänzlich«. Der Foetus von Scholz hatte »die normalerweise zwischen vorderem und hinterem Keilbeinkörper vorhandene Fuge verstrichen, die beiden Keilbeine synostotisch verwachsen und vollständig verknöchert, die Spheno-Occipitalfuge noch erhalten, aber als ganz schmale Spalte«. Wie war es nun mit der Schilddrüse? Bei Foetus A fand sich eine nicht unbeträchtliche Vergrösserung durch einfache Drüsenhypertrophie ohne Colloidentartung, bei Foetus B ist nichts angegeben. Beim Foetus von Scholz fand Prof. Orth die Thyreoidea gross, mit breitem Isthmus und von dunkelbraunroter Farbe. Diesen beiden neugeborenen Kretinen hat somit die Schilddrüse nicht gemangelt.

Nun wird man den Einwand erheben, das sei vielleicht nicht funktionsfähiges Schilddrüsengewebe gewesen. Ich bin nun aber im Falle, den Nachweis zu leisten, dass die Kretinen und gerade die kropfigen normales und funktionsfähiges Gewebe besitzen. Ich habe bei 3 solchen wegen Atemnot grosse und stark degenerirte Strumen entfernt und in den nicht degenerirten Teilen derselben vollständig normales Schilddrüsengewebe in genügender Quantität nachweisen können. Die eine dieser Kretinen hatte übrigens, ausser der linksseitigen Struma, rechts einen

Schilddrüsenlappen von normaler Grösse, welcher zurückgelassen wurde. So schreibt auch Langhans (Virchows Archiv. Bd. 128, S. 378) über den Kretinen Grunder Joh., 24 Jahre alt: »Die Schilddrüse war nicht verkleinert, sondern vergrössert, wenn auch nur mässig, aber gleichmässig, ohne Knoten. Mikroskopisch bestand sie aus grossen Bläschen, mit einschichtigem niedrigem Epithel, durch schmale Stromabalken von einander getrennt; viele erscheinen leer; nur eine Minderheit ist von stark glänzendem Colloid vollständig ausgefüllt. Also ein Befund, demjenigen von Hanau entgegengesetzt«.

Hanau (Verhandlung. d. X. internat. med. Kongresses) fand nämlich Atrophie der Schilddrüse in 3 Fällen von Kretinismus. Normales Gewebe war aber auch noch da, denn als Unterschied zwischen diesen seinen Befunden und denjenigen bei Myxoedem führt er unter anderem an, dass im Endstadium dieser Krankheit der Epithelschwund ein vollständiger ist. Beim Myxoedem schreite die Atrophie bis zum völligen Untergang aller Drüsenzellen fort, während bei den Kretins stets noch ein verschieden grosser Rest von Gewebe vorhanden sei. Wenn Hanau nun glaubt, dass eine Reduktion der Schilddrüsenfunktion infolge dieser Atrophie die Ursache des Kretinismus sein könnte, so stehen dem die Befunde von Langhans und von mir an vergrösserten Schilddrüsen von Kretinen gegenüber, bei welchen eben nichts auf eine Herabsetzung der Funktion des Organes hindeutet. Hanau steht mit seiner Anschauung aber auch im vollen Widerspruch mit Kocher, welcher behauptet, »so lange noch gesunde Schilddrüsensubstanz erhalten sei, habe der Kropf mit dem Kretinismus nichts zu schaffen«. Woher kommt die Degeneration denn in solchen Fällen? Was hat den Joh. Grunder mit seiner diffusen Struma ohne Knoten, ohne Druckatrophie zum Kretinen gemacht?

Dass das Schilddrüsengewebe in den excidierten Strumen von Kretinen funktionierendes war, beweist der Ausgang bei zweien meiner Operierten. Die eine Kranke, M. B., deren Krankengeschichte ausführlich in Volkmanns Vorträgen Nr. 357 publiziert ist, erkrankte nach dem Verlust ihrer Struma an Myxoedem, heilte zweimal vorübergehend durch Implantation und starb schliesslich, als die implantierte Drüsensubstanz resorbiert war. Bei dem anderen Operirten, M. H., stellte sich nach Entfernung des grössten Teiles der Schilddrüse die bekannte Tetanie ein, welche am 10. Tag zum Tode führte. Diese beiden Kretinen reagirten also sehr prompt auf den Wegfall der Schilddrüsenfunktion und es wird wohl Niemand behaupten wollen, sie hätten kein funktionierendes Gewebe gehabt. Es scheint mir durch die citierten Fälle vielmehr anatomisch und physiologisch der Nachweis geleistet zu sein, dass die Kretinen normales und funktionierendes Schilddrüsengewebe besitzen, die kretinische Degeneration

also unmöglich auf Wegfall der Schilddrüsenfunktion beruhen und somit auch nicht identisch mit dem Myxoedem sein kann.

Wir brauchen uns daher auch nicht allzulange bei der Heilung durch die Substitutionstherapie zu befassen, »welche die ganze Serie der vom Mangel an Schilddrüsensekret abhängigen Krankheiten von der leichtesten Myxoedemform bis zum schweren Kretinismus heilen könne«. Es liegt auf der Hand, dass irreparable Hemmungsmissbildungen im Körper, wie sie den schwereren Formen kretinischer Degeneration zu Grunde liegen, durch Schilddrüsensaft nicht geheilt werden. Von einer geistigen Besserung kann daher keine Rede sein und auch die körperliche, welche Lang doch wenigstens erwartet, bleibt aus. Die Kretinen reagiren ganz so, wie normale Menschen. Sie zeigen alle jene bekannten Intoxikationssymptome mit dem Uebelsein, dem Herzklopfen etc. und sind froh, wenn man sie mit den Tabletten wieder in Ruhe lässt.

Die Wirkung auf den Kropf, die gelindeste Art kretinischer Degeneration, haben wir in einem früheren Abschnitte besprochen.

So können wir nach den gemachten Erörterungen den Kropf nicht als eine Krankheit der Schilddrüse betrachten, welche durch Atrophie zum Wegfall der Funktion führt und dadurch den Kretinismus erzeugt. Er ist die leichteste Form, eine Parallel-Erscheinung der schweren Formen kretinischer Degeneration und nicht ihre Ursache. Wir halten daher an dem fest, was wir im Anfang dieses Abschnittes über die Unterschiede zwischen Myxoedem und kretinischer Degeneration sagten.

Resümieren wir zum Schluss mit Rücksicht auf den Titel diese Arbeit, so gelangen wir an der Hand der bisherigen Erfahrungen und Beobachtungen zu folgendem Stand der Schilddrüsenfrage:

1. **Die Schilddrüse liefert dem Körper ein zur Regulierung des Stoffwechsels nötiges Sekret, welches wahrscheinlich aus den Follikeln durch feinste Lymphbahnen dem Blute zugeführt wird.**
2. **Mit dem Wegfall dieser Funktion entsteht das Krankheitsbild des Myxoedems, welches bei unausgewachsenen Individuen von Störung des Wachstums begleitet ist.**
3. **Beim Morbus Basedowii (Gravesii) scheint die Funktion der Schilddrüse quantitativ, im Sinne einer Steigerung, verändert zu sein. Ob dies die Ursache oder eine Folge der Krankheit ist, wissen wir noch nicht.**
4. **Die kretinische Degeneration, sowie der Zwergwuchs resp. die Chondrodystrophia foetalis hypoplastica stehen in keinem ätiologischen Zusammenhang mit der Funktion der Schilddrüse.**

---

2.

# Störung der Pankreasfunktion als Krankheitsursache (Diabetes mellitus).

Von

**O. Minkowski**, Strassburg.

---

## Litteratur.

1. v. Mering und Minkowski, Diabetes mellitus nach Pankreasexstirpation. Semaine médicale, 22 Mai 1889. — Centralbl. f. klin. Medicin 1889, No. 23. — Archiv f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 26, 1889.
2. Minkowski, Diabetes mellitus und Pankreasaffektion. Berliner klin. Wochenschr. 1890, No. 8. Vortrag auf der 62. Versammlung deutscher Naturforscher zu Heidelberg 1889.
3. Lépine, Rapports entre le diabète et les lésions du pancréas. Lyon médical 1889, XXI, p. 308.
4. Hédon, Note sur la production du diabète sucré après l'exstirpation du pancréas. Société de Biologie, 25 Oct. 1890. — Exstirpation du pancréas, diabète sucré experimental. Archiv. de méd. exper., 1 Jan. 1891.
5. Gley, Comptes rendus Acad. des Sciences, 6 avril 1891; Soc. de Biolog., avril 1891.
6. Thiroloix, Diabète pancréatique. Bulletin de la Soc. anat. 1891, LXII, p. 583. — Le diabète pancréatique. Paris 1892.
7. Gaglio, Sul diabete, che segue all' estirpatione del pancreas. Riform. medic 1891, VII. 46.
8. Caparelli, Studi dalla funzione del pancreas e sul diabete pancreatico. Atti dell' Academia Gioenia di Scienze Naturali in Catania, 12. Marz. 1892.

8a. Caparelli, Sur le diabète pancréatique expérimental. (Congrès international de Rome.) Archiv. italiennes de Biologie, T. XXI, 1894, p. 398.

9. Harley, Journal of Anat. and Physiology, vol 26, 1891.

10. Schabad, Wratsch 1892, No. 49. — Über den klinischen und experimentellen Diabetes mellitus pancreaticus. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 24, 1894, S. 108.
10a. Schabad, Phloridzin-Glycosurie bei künstlich hervorgerufener Nephritis. Wiener med. Wochenschr., 1894, No. 24.
11. Sandmeyer, Über die Folgen der Pankreasexstirpation beim Hund. Zeitschr. f. Biologie, Bd. XXIX, 1892, S. 86.
12. Seelig, Beitrag zum Diabetes pankreaticus. Berliner klin. Wochenschr. 1893, No. 42.
13. Rumbold, Die Glykosurie und ihre Beziehungen zum Diabetes. Wiener klin. Wochenschr., VII, No. 4—8, 1894.
14. Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Leipzig 1893. — Archiv f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 31, 1893.
15. De Dominicis, Giornale int. delle scienze medic. 1889. — Münchener med. Wochenschr., No. 41 u. 42, 1891.
16. De Renzi und Reale, Verhandl. des X. internationalen med. Congresses in Berlin, Bd II, Abth. V, 1890, S. 97. — Berliner klin. Wochenschr., XXIX, 23, 1892.
17. Lépine, Lyon médical, T. 74, 1893, p. 415.
18. Thiroloix, Rôle de l'alimentation dans le diabète pancréatique expérimental. Société de Biologie 1894, p. 298.
19. Hédon, Production du diabète sucré chez le lapin par destruction du pancréas. Comptes rendus Acad. de Sciences, 20 Mars et 24 Juli 1893.
20. Hédon, Sur les phénomènes consécutifs à l'altération du pancréas determinée expérimentalement par une injection de paraffine dans le canal de Wirsung. Ibid. 6 avril 1891.
21. Weintraud, Über den Pankreasdiabetes der Vögel. Archiv f. exper. Path. u. Pharmak., Bd. 34, 1894.
22. Aldehoff, Tritt bei Kaltblütern nach Pankreasexstirpation Diabetes melittus auf? Zeitschr. f. Biologie, Bd. 28, 1892.
23. Marcuse, Bedeutung der Leber für das Zustandekommen des Pankreasdiabetes. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. XXVI, 1894. S. 225.
24. Hédon, Contribution à l'étude des fonctions du pancréas; diabète expérimental. Archiv. de méd. expérim., 1 Mai et 1 Juli 1891.
25. Minkowski, Über die Folgen der partiellen Pankresexstirpation. Centralbl. f. klin. Medicin, No. 5, 1890.
26. Thiroloix, Etude sur les effets de la suppression lente du pancréas. Mémoires de la Société de Biologie, 9. Sér. T. IV, 22 Oct. 1892, p. 303.
27. Sandmeyer, Über die Folgen der partiellen Pankreasexstirpation beim Hund. Zeitschr. f. Biologie, Bd. 31, 1894, S. 12.
28. Abelmann, Über die Ausnutzung der Nahrungsstoffe nach Pankreasexstirpation. Inaug.-Diss. Dorpat 1890.
29. Minkowski, Weitere Mittheilungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Berliner klin. Wochenschr., No. 5, 1892. — Verhandl. des XI. Congresses f. innere Medicin zu Leipzig, April 1892.
30 Hédon, Greffe sous-cutanée du pancréas. Société de Biologie, 9 Avril et 23 Juli 1892. — Comptes rendus Acad. des Sciences. 1 Août 1892. — Archiv. de physiol., 5. Sér. T. IV, Oct. 1892. p. 617.
31. Thiroloix, Greffe pancréatique sous-cutanée. Bulletin de la Société anatom., Ju 1892. — Archiv. de physiol., Oct. 1892.
32. Minkowski, Berliner klin. Wochenschr., No. 26, 1892.

33. Lépine, Etiologie et pathogénie du diabète sucré. Congrès de méd. interne à Lyon, 25 Oct. 1894. — Revue de méd., 10 Oct. 1894, p. 17.
34. Boccardi, Ricerche anatomo-pathologiche sugli animali privati del pancreas. Napoli 1891. — Riform. med., VI, 1890.
35. Lépine et Barral, Sur les variations des pouvoirs glycolytiques et saccharifiants du sang etc. Comptes rendus Acad. des Sciences, 28 Dec. 1891.
36. Levene, Studies in phloridzin glycosuria, Journ. of Physiology 1894.
37. Coolen, Contribution à l'étude de l'action physiologique de la Phloridzine. Archiv. de Pharmacodynamie, V. I, fasc. 4. Lierre 1894.
38. Hédon, Influence de la piqûre du plancher du quatrième ventricule chez les animaux rendus diabètiques par l'exstirpation du pancréas. Archiv. de physiol., Avril 1894.
39. Chauveau et Kaufmann, Le pancréas et les centres nerveux régulateurs de la fonction glycémique. Mémoires de la Société de Biologie, 11 Mars 1893.
40. Hédon, Sur la consommation du sucre chez le chien après l'exstirpation du pancréas. Archiv. de physiol., Jan. 1893.
41. Hédon, Sur la pathogénie du diabète consécutif à l'exstirpation du pancréas. Ibid. Avril 1892.
42. Gabritschewski, Mikroskopische Untersuchungen über Glycogenreaktion im Blut. Archiv f. exper. Path. u. Pharm., Bd. 28, 1892, S. 272.
43. Hédon, Exstirpation du pancréas. — Ses effets sur la nutrition générale. Archiv. de physiol., Oct. 1891.
44. Harley, Vaughan, Pathogenesis of pancreatic diabetes. Brit. med. Journ., Aug. 27, 1892,
45. Weintraud und Laves, Über den respiratorischen Stoffwechsel eines diabetischen Hundes nach Pankreasexstirpation. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XIX, 1894, S. 629.
46. Pal, Beitrag zur Kenntnis der Pankreasfunktion. Wiener klin. Wochenschr., No. 4, 1891.
47. Thiroloix, Note sur la physiologie du pancréas. De la dissociation expérimentale des secrétions externes et internes de la glande. Rôle dans le diabète. Archiv. de physiol., Oct. 1892.
48. Lépine, Lyon médical, Dec. 1889, Jan. 1890. — Sur la pathogénie du diabète consécutif à l'exstirpation du pancréas. Archiv. de méd. exper., III, 1891, p. 222.
49. Sansoni, Il fermento glicolitico del sangue e la patogenesi del diabete mellito. Riforma Medica, Juli 1891 e Jan. 1892.
50. Arthus, Glycolyse dans le sang et ferment glycolytique. Archiv. de physiol., Juli 1891 et Avril 1892.
51. Seegen, Über die Umsetzung von Zucker im Blut. Centralbl. f. Physiol., 12. u. 26. März 1892.
52. Seegen, Die Zuckerumsetzung im Blute mit Rücksicht auf Diabetes mellitus. Wiener klin. Wochenschr,. No. 14 u. 15, 1892.
53. Colenbrander, Onderzoekingen uit het Physiol. Laborat. te Utrecht, IV Reehs, II Deel, 1, 1892 (ref. in Semaine médical, No, 53, 1892, p. 428.
54. Kraus, Über die Zuckerumsetzung im menschlichen Blute ausserhalb des Gefässsystems. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. XXI, 1892.
55. Lépine, Sur la pathogéne du diabète (Réfutation de quelques objections). Annales de méd. 1891.
56. Lépine, Des travaux récents relatifs à la pathogéne de la glycosurie et du diabete. Archiv. de méd. expér., 1 Jan. 1892.
57. Lépine, Die Beziehungen des Diabetes zu Pankreas-Erkrankungen. Wiener med. Presse, No. 27—32, 1892. — Revue de Med., XII, 1892.

58. Lépine, Etiologie et pathogénie du diabète sucré. Congrès de méd. interne à Lyon, le 25 Oct. 1894. — Revue de Med., XIV, 10 Oct. 1894.
(In diesen letzteren Arbeiten finden sich auch genauere Angaben über die zahlreichen kleineren Publikationen von Lépine.)
59. Lépine, Sur la production du ferment glycolytique. Comptes rendus Acad. de Sciences, 21 Jan. 1895. — Lépine et Martz, Sur le ferment glycolytique produit artificiellement aux dépens de la diastase du malt ou du pancréas. Archiv. de méd. expér., 1 Mars 1895. — Lépine, un nouveau traitement du diabète. Semaine médicale 1895, p. 169.
60. Lépine et Barral, De la glycolyse du sang circulant dans les tissus vivants. Comptes rendus de l'Acad. de Sciences, 20 Juli 1891.
60a Lépine et Metroz, Sur la glycolyse dans le sang normal et dans le sang diabètique. Comptes rendus de l'Acad. de Sciences, 17 Juli 1893.
61. Spitzer, Die zuckerzerstörende Kraft des Blutes und der Gewebe. Pflügers Archiv f. d. ges. Physiologie, Bd. 60. 1895, S. 303. — Berliner klin. Wochenschr., No. 42, 1894.
62. Kaufmann, Rôle du pancréas dans la régulation de la fonction glycosoformatrice du foie; mécanisme du diabète pancréatique. Société de Biologie, 17 Mars 1894.
63. Kaufmann, Sur la pathogénie du diabète sucré. Semaine médicale, No. 4, 1895.
63a. Kaufmann, Recherches expérimentales sur la régulation de la glycémie et le mécanisme du diabète sucré. Archiv. de physiol. 1895.
64. Chauveau et Kaufmann, La dépense glycosique entraînée par le mouvement nutritif, dans les cas d'hyperglycémie et d'hypoglycémie provoquées expérimentalement. Comptes rendus de l'Acad. de Sciences, 13 Fevr. 1893.
65. Seegen, Üeber Chauveaus Versuche zur Bestimmung des Zuckerverbrauches im arbeitenden Muskel. Centralbl. f. Physiol., 22. Sept. 1894.
66. Seegen, Die Kraftquelle für die Leistungen des tetanischen Muskels. Ibid. 20 Oct. et 3 Nov. 1894.

---

67. Saundby, The Bradshaw lecture on the morbid anatomy of diabetes. Brit. med. Journ., Aug. 23 1890, p. 435. — Lancet, II, 8, 1890, p. 381.
68. Lannois et Lemoine, Contribution à l'étude des lésions du pancréas dans le diabète. Archiv. de méd. expér., III, 1891.
69. Leva, Klinische Beiträge zur Lehre des Diabetes mellitus. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, 48. Bd., 1891.
70. Eichhorst, Virchows Archiv, Bd. 127, 1892.
71. Freyhan, Diabetes infolge von Pankreassteinen. Berliner klin. Wochenschr., No. 6, 1893.
72. Hoppe-Seyler, G., Beitrag zur Kenntnis der Beziehungen der Erkrankung des Pankreas und seiner Gefässe zum Diabetes mellitus. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 52, 1893, p. 171.
73. Fleiner, Zur Pathologie der calculösen und arteriosclerotischen Pankreascirrhose und der entsprechenden Diabetesformen. Berliner klin. Wochenschr. XXXI, No. 1 u. 2, 1894.
74. Williamson, The condition of the pancreas in 14 consecutive cases of diabetes mellitus. Lancet, 15. April 1894.
75. Lauritzen, Om Pancreas og Diabetes. 2 Tilfälde af Diabetes mellitus med Pancreasatrofi. Hosp. Tid., 4. R., II, 1894.
76. Lépine, Diabète maigre avec intégrité du pancréas. Lyon médical, XXIV, 1892, p. 591.
77. Mollard, Pancréas sain chez un diabètique maigre. Lyon médical, XXIII, 1891, p. 239.
78. Sandmeyer, Beitrag zur pathologischen Anatomie des Diabetes mellitus. Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. 50, 1892, p. 381.

79. Rosenthal, Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 21, 1892, S. 401.
80. May, Richard, Casuist. Beitrag zur Lehre vom Pankreasdiabetes. Annalen des städt. Krankenhauses zu München 1894, S. 289.
81. Hansemann, Die Beziehungen des Pankreas zum Diabetes. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 24, 1894.
82. Dieckhoff. Beiträge zur pathologischen Anatomie des Pankreas mit besonderer Berücksichtigung der Diabetesfrage. Festschrift für Theodor Thierfelder. Leipzig 1895.

Die im Jahre 1889 von v. Mering und Minkowski (1) gemachte Entdeckung, dass die vollständige Exstirpation des Pankreas bei Hunden einen dauernden Diabetes zur Folge hat, hat sich für die Forschung nach den Ursachen dieser Krankheit als besonders anregend erwiesen. Die Zahl der auf diesem Gebiete seitdem erschienenen Publikationen ist so gross, dass eine eingehende Berücksichtigung sämtlicher Mitteilungen den Rahmen unserer Berichterstattung weit übersteigen müsste. Als ein sicheres Ergebnis der bisherigen Untersuchungen darf es bereits angesehen werden, dass die bisher als »chronische Stoffwechselanomalie ohne nachweisbare Organläsion« betrachtete Krankheit auch beim Menschen zum mindesten in sehr vielen, vielleicht sogar in den meisten Fällen auf eine Erkrankung der Bauchspeicheldrüse d. h. auf den Ausfall oder die Störung einer spezifischen Funktion dieser Drüse zu beziehen ist. Kaum eine andere Thatsache in bezug auf die Pathogenese des Diabetes kann sich mit dieser an Sicherheit messen.

Wir wollen es daher versuchen hier den gegenwärtigen Standpunkt der Lehre vom Pankreasdiabetes zu präzisieren, indem wir gesondert die wichtigsten Ergebnisse der experimentellen und der pathologisch-anatomischen Beobachtungen zusammenstellen:

## I. Experimentelle Untersuchungen.

Die grundlegende Beobachtung, dass die vollständige Exstirpation des Pankreas beim Hunde regelmässig einen Diabetes mellitus zur Folge hat, ist von zahlreichen Untersuchern bestätigt worden, von Lépine (3), Hédon (4), Gley (5), Thiroloix (6), Gaglio (7), Caparelli (8), Harley (9), Schabad (10), Sandmeyer (11), Seelig (12), Rumbold (13) u. A. Minkowski (14) hält in seiner neuesten ausführlichen Publikation, insbesondere gegenüber den Angaben von Dominicis (15), Reale und de Renzi (16) u. A., die Behauptung aufrecht, dass der Diabetes ausnahmslos auftritt, vorausgesetzt, dass die Hunde die Operation lange genug überleben und nicht etwa komplizierende Erkrankungen, (Eiterungsprozesse, Peritonitis) das Zustandekommen der Zuckerausscheidung verhindern. Lépine (17), sowie Thiroloix (18) beobachteten, dass der Diabetes in einzelnen Fällen ausblieb, in welchen die Tiere längere Zeit

vor der Operation gehungert hatten. Minkowski (14) fand nur, dass bei schlecht genährten Tieren die Zuckerausscheidung später auftrat, als bei Tieren, welche sich in gutem Ernährungszustande befanden.

Was das Verhalten anderer Tierarten betrifft, so ist die Pankreasexstirpation von Minkowski (14) ausser an Hunden auch bei einer Katze und einem Schweine mit positivem Erfolge angeführt. Auch Harley (9) gelang es Katzen durch Pankreasexstirpation diabetisch zu machen. Bei Kaninchen bietet die Totalexstirpation des Pankreas infolge der anatomischen Verhältnisse unüberwindliche Schwierigkeiten. Minkowski (14) konnte bei diesen Tieren keine sicheren Resultate erzielen. Er beobachtete nur in einem Falle vorübergehende Glykosurie am Tage nach der Operation. Hédon (19) gelang es durch Zerstörung des Pankreas mittelst Injektion von Olivenöl in den ductus Wirsungianus — ein Verfahren, mit welchem er (20) bei Hunden keine Zuckerausscheidung, sondern nur einen fortschreitenden Kräfteverfall erzielen konnte — bei Kaninchen in einzelnen Fällen einen Diabetes zu erzeugen. Die Zuckerausscheidung trat aber erst 3—4 Wochen nach der Operation auf und war von geringer Intensität und vorübergehend. Weintraud (21), welcher mehreren Kaninchen, um eine vollständige Entfernung des im Mesenterium weitverzweigten Pankreas zu ermöglichen, gleichzeitig grosse Stücke des Darmes resecirte, konnte nur in zwei Fällen vorübergehend die Anwesenheit von Zucker im Urine am Tage nach der Operation konstatieren.

Bei Tauben und Enten beobachtete Minkowski (14) keine Zuckerausscheidung nach vollständiger Exstirpation der Bauchspeicheldrüse. Weintraud (21) operierte 19 Enten, zum Teil mit vollständiger Resection der ganzen Duodenalschlinge. Bei 15 Tieren, von denen einzelne die Operation noch monatelang überlebten, erhielt er vollkommen negative Resultate. Nur bei 4 Enten, von welchen jedoch 3 in den ersten Tagen nach der Operation starben, konnte eine Zuckerausscheidung im Harne nachgewiesen werden. Auch im Blute konnte bei den Enten eine Zunahme des Zuckergehalts nach der Operation nicht mit Sicherheit konstatiert werden. Bei Versuchen, durch Vergiftung mit Leuchtgas eine experimentelle Glykosurie zu erzeugen, verhielten sich die operierten Tiere in gleicher Weise, wie gesunde Enten; dessgleichen gegenüber der alimentären Glykosurie nach übermässiger Zufuhr von Rohrzucker.

Drei Raubvögel (1 Falke und 2 Bussarde), welche Weintraud operierte, zeigten eine bis zum Tode anhaltende Glykosurie. Von 2 Raben schied einer nach der Pankreasexstirpation etwas Zucker aus, der zweite starb nach 4 Tagen, ohne dass eine Zuckerreaktion im Harne aufgetreten wäre.

Bei Fröschen vermisste Minkowski das Auftreten von Zucker im Harne. Aldehoff (22) beobachtete, dass auch bei diesen Thieren —

allerdings erst 4—5 Tage nach der Pankreasexstirpation — Zucker im im Harne nachweisbar war, in der Regel nur 0,01—0,02 g, nur einmal 0,088 g (0,8 %) in 24 Stunden. Marcuse (23) operierte 19 Frösche und beobachtete in 12 Fällen ein positives, in 7 Fällen ein negatives Resultat; die Zuckerausscheidung war mitunter schon nach 24 Stunden, spätestens nach 2 Tagen nachweisbar. — Bei Schildkröten fand Aldehoff (22) bereits vom 2. Tage an eine Zuckerausscheidung bis zu 0,049 in 24 Stunden.

An Fischen operierte Caparelli (8a), welcher bei 11 Aalen das Pankreas entfernte und dabei 2mal Glykosurie beobachtete.

Es scheint demnach, dass nicht alle Thierarten sich der Pankreasexstirpation gegenüber in gleicher Weise verhalten. Doch folgt hieraus noch keineswegs, dass diesem Organe nicht bei allen Thieren die gleichen Funktionen bei dem Zuckerumsatz im Organismus zukommen. Es liegen hier offenbar die Verhältnisse ganz ähnlich, wie bei der Exstirpation der Schilddrüse, und so ist auch hier die Möglichkeit gegeben, dass bei einzelnen Thierarten die Schwierigkeit die Drüse vollständig zu entfernen, das Vorhandensein accessorischer Drüsen oder vikariirender Elemente oder irgend welche sonstigen Bedingungen in Betracht kommen, welche das Auftreten der Zuckerausscheidung nach der Exstirpation der Bauchspeicheldrüse verhindern können.

Für ein genaueres Studium des Pankreasdiabetes hat sich jedenfalls bis jetzt der Hund als das geeignetste Versuchstier erwiesen.

Über Intensität und Verlauf der Zuckerausscheidung nach vollständiger Exstirpation der Bauchspeicheldrüse bei diesem Thiere macht Minkowski (14) folgende Angaben: Die Zuckerausscheidung tritt bald früher, bald später, in der Regel aber im Laufe des ersten Tages nach der Operation auf. Sie nimmt allmählich an Intensität zu und erreicht, ohne dass Nahrung zugeführt wird, meist am 3. Tage ihren Höhepunkt mit 8—10 % und darüber. Bei reichlicher Nahrungszufuhr kann die Zuckermenge noch weiter steigen, im Hungerzustande sinkt sie allmählich, verschwindet aber selbst nach 7 Tagen nicht vollständig. Die Intensität des Diabetes — für welche nicht die absolute Menge des Zuckers im Harne, sondern nur das Verhältnis der ausgeschiedenen zu der in der Nahrung zugeführten und im Organismus produzierten Zuckermenge als Maass dienen kann — bleibt auf der Höhe des Pankreasdiabetes in unkomplizierten Fällen lange Zeit auffallend constant. Der in der Nahrung eingeführte Traubenzucker kann vollständig im Harne wieder ausgeschieden werden. Bei kohlehydratfreier Nahrung oder im Hungerzustande steht die Zucker- und Stickstoffausscheidung in einem constanten Verhältnis, annähernd D : N = 2,8 : 1. Die Constanz dieses Verhältnisses würde am besten

zu erklären sein, wenn man annehmen dürfte, dass die gesamte Menge des im Körper aus Eiweis gebildeten Zuckers auf der Höhe des Pankreasdiabetes zur Ausscheidung gelangt.

Abweichungen von diesem konstanten Zahlenverhältnis beobachtete Minkowski zunächst in den ersten Tagen nach der Operation. Hier kam einerseits die allmähliche Zunahme der Intensität des Diabetes und andererseits die Grösse des Glykogenvorrats der operierten Thiere zum Ausdruck. Eine Abnahme in der Intensität des Diabetes zeigte sich dann wieder gegen Ende des Lebens der Tiere, wenn der Kräfteverfall und die Abmagerung einen sehr hohen Grad erreicht hatten, insbesondere auch nach dem Hinzutreten von komplizierenden Erkrankungen.

Minkowski glaubt, dass es sich hierbei nicht um ein vikariirendes Eintreten anderer Organe handeln könne, wie es Lépine, de Renzi und Reale, Hédon und andere angenommen haben, sondern dass die Ursache hauptsächlich in einer Störung der Zuckerproduktion zu suchen sei, vielleicht auch in einer Zersetzung des Zuckers unter dem Einfluss von pathologischen Vorgängen z. B. unter der Einwirkung von pathogenen Bakterien.

Andere Experimentatoren, so vor allem auch Hédon (24), welcher ebenfalls sehr genaue Untersuchungen über den Verlauf und die Intensität des Pankreasdiabetes angestellt hat, beobachteten auch nach vollständiger Exstirpation des Pankreas nicht in allen Fällen diese höchste Intensität der Zuckerausscheidung. Hédon unterscheidet 2 Formen des Pankreasdiabetes: eine schwere Form mit rapidem Verlauf und constanter hoher Zuckerausscheidung, welche unter rasch fortschreitender Kachexie in 15—20 Tagen zum Tode führt, und eine leichtere Form mit protrahirtem Verlauf und intermittirender Glykosurie, bei welcher der Tod erst nach mehreren Monaten einzutreten pflegt. Minkowski (14) ist der Ansicht, dass die leichteren Formen des Diabetes stets auf das Zurückbleiben von kleinen Pankreasresten hindeuten, welches bei den von anderen Autoren bevorzugten Operationsmethoden nicht immer vermieden werden kann.[1]) Caparelli (8) glaubt, dass sogar einzelne bei der Operation losgelöste und in der Peritonealhöhle zurückgelassene Drüsenbröckel das Auftreten des Diabetes verhindern oder wenigstens verzögern können. Auch an die Möglichkeit des Vorhandenseins accessorischer Drüsen in einzelnen Fällen könnte hier gedacht werden.

---

[1]) Beweise für diese Annahme finden sich mehrfach bei genaueren Beschreibungen einzelner Versuche, so z. B. auch neuerdings wieder in einem Versuch von Hédon: Arch. de Phys. April 1894, S. 279, Exp. V.

Das vollständige Ausbleiben der Glykosurie, welche einzelne Autoren, wie Dominicis (15), Reale und de Renzi (16) und andere, häufiger beobachtet haben, ist kaum anders zu erklären, als durch die Annahme, dass das Pankreas in den betreffenden Versuchen nicht immer vollständig entfernt war. Die Mittheilung von Seelig (12), welcher einen vermittelnden Standpunkt einzunehmen sucht, kann lediglich als ein weiterer Beweis für die obige Annahme angesehen werden, denn in dem entscheidenden Versuche von Seelig war thatsächlich ein bohnengrosses Drüsenstück in der Bauchhöhle zurückgelassen. Die anatomisch nachgewiesene Degeneration dieses Drüsenrestes durfte nicht als Beweis der erloschenen Funktion angesehen werden; viel eher konnte das Ausbleiben des Diabetes als Beweis dafür dienen, dass die Funktion der Drüse noch erhalten war.

Nach partieller Exstirpation des Pankreas hatten v. Mering und Minkowski die Glykosurie vollständig ausbleiben sehen, wenn grössere Teile ($^1/_4$—$^1/_5$) der Drüse zurückgelassen wurden. Minkowski (25) beobachtete alsdann, dass kleinere, in der Bauchhöhle zurückgebliebene Teile nicht immer hinreichen, um das Zustandekommen eines Diabetes zu verhindern. Die Intensität der Zuckerausscheidung ist in solchen Fällen ausserordentlich verschieden, steht aber durchaus nicht in einem bestimmten Verhältnis zu der Grösse des zurückgelassenen Drüsenstückes. Offenbar kommt es hierbei ganz besonders noch auf die Ernährungs- und Zirkulationsverhältnisse dieses Drüsenstückes an. Mitunter können sehr kleine und selbst erheblich veränderte Pankreasstückchen das Auftreten des Diabetes vollständig verhindern. So z. B. genügte in einem Versuche von Thiroloix (26) bei einem 15 kg schweren Hunde ein sclerosierter Pankreasrest, der weniger als $^1/_2$ g wog, um 27 Tage lang das Auftreten der Glykosurie hintanzuhalten. In anderen Fällen tritt aber die Glykosurie bereits auf, wenn 3—4 g schwere Stücke noch in der Bauchhöhle zurückgelassen werden.

In verschiedenen Versuchen gelang es Minkowski (14) durch partielle Extirpation des Pankreas alle möglichen Abstufungen in der Intensität des Diabetes hervorzurufen: Die leichtesten Formen der alimentären Glykosurie, bei welcher nur nach Zufuhr von grösseren Kohlehydratmengen Zucker im Harne nachgewiesen werden konnte, mittelschwere Formen des Diabetes, bei welchen die Zuckerausscheidung nach Kohlehydratnahrung recht erheblich war und erst dann nahezu vollständig verschwand, nachdem mehrere Tage hindurch nur Fleisch verabfolgt wurde, und schliesslich auch die schwersten Formen, bei welchen die Glykosurie fast ebenso intensiv war, wie nach vollständiger Exstirpation der Drüse. Es zeigte sich also bei diesen Versuchen, dass durch eine Herabsetzung

der Pankreasfunktion leichtere Grade derselben Störung hervorgerufen werden können, welche im höchsten Maſse auftritt, wenn die Funktion des Pankreas gänzlich ausgeschaltet wird. Für die Auffassung der Rolle, die dem Pankreas bei dem Zuckerverbrauch zukommt, muss dieser Umstand von grosser Bedeutung sein. Ausserdem gewährt er die Möglichkeit, auch die leichteren Formen des Diabetes beim Menschen auf Störungen der Pankreasfunktion zurückzuführen.

Von besonderem Interesse sind in dieser Hinsicht auch 2 Versuche von Sandmeyer (27), welcher bei Hunden das Pankreas partiell exstirpierte und erst mit der fortschreitenden Atrophie der in der Bauchhöhle zurückgebliebenen Drüsenreste das Auftreten eines Diabetes beobachtete, der allmählich an Intensität zunahm und erst nach längerer Dauer zum Tode der Tiere führte. In dem einen Falle, in welchem nur etwa $^1/_9$ der Drüse zurückgelassen wurde, und die Hauptgefässe des Drüsenrestes ausserdem unterbunden waren, stellte sich bereits kurze Zeit nach der Operation ein Diabetes leichterer Form ein, der nach 3 Monaten an Intensität zunahm und nach weiteren 4 Wochen in eine schwere Form überging, welcher der Hund 2 Monate später erlag. In dem zweiten Falle, in welchem etwa $^1/_6$ der Drüse zurückblieb, und die Gefässe des Pankreasrestes nicht unterbunden waren, wurden die ersten minimalen Zuckermengen etwa 7 Wochen nach der Operation gefunden. Erst nach 12 Monaten nahm die Intensität der Zuckerausscheidung merklich zu und erst $13^1/_2$ Monate nach der Operation wurde der Diabetes dauernd und hielt nun bis zu dem nach weiteren 8 Monaten erfolgten Tode des Tieres an.[1])

Diese Resultate der partiellen Pankreasexstirpation konnten bereits als vollgültiger Beweis dafür angesehen werden, dass das Auftreten des Diabetes direkt auf den Ausfall einer besonderen Funktion der Drüse bezogen werden musste, und dass nicht etwa irgend welche Nebenverletzungen, Nervenläsionen u. dergl., hierbei in Betracht kommen konnten. Vollkommen sicher erwiesen wurde dieses aber durch die Versuche mit

[1]) Den Verlauf der Zuckerausscheidung hat Sandmeyer bei diesen Tieren die ganze Zeit hindurch auf das Sorgfältigste verfolgt. Die eingehenden Untersuchungen über den Stoffwechsel dieser Hunde, insbesondere über die Ausnutzung von Kohlehydraten, verlieren aber dadurch an Prägnanz, dass es sich nur um partielle Exstirpationen und nicht um eine vollständige Ausschaltung der Bauchspeicheldrüse gehandelt hat In der Hauptsache ergaben übrigens diese Versuche eine Bestätigung der von Minkowski und Abelmann (28) erhaltenen Resultate. Die auffallende und auf den ersten Blick paradox erscheinende Thatsache, dass Sandmeyer durch Zugabe von rohem Rindspankreas eine Steigerung der Zuckerausscheidung um das drei- bis vierfache erzielen konnte, erklärt sich sehr einfach aus dem Umstande, dass durch die Verabreichung des Pankreas eine bessere Ausnutzung der Nahrung im Darme möglich wurde, wie dieses auch nach den Versuchen von Abelmann erwartet werden musste.

Transplantation von Pankreasstücken unter die Bauchhaut, welche zuerst von Minkowski (29), bald darauf und unabhängig davon von Hédon (30), sowie später auch von Thiroloix (31) ausgeführt wurden:

Bei Hunden gestatten die anatomischen Verhältnisse das äusserste Ende des absteigenden Drüsenstückes abzutrennen und unter die Bauchhaut zu verlagern, ohne dass die das Stück ernährenden Gefässe durchtrennt werden müssten. So kann dieses Drüsenstück, ohne zu nekrotisieren, leicht unter der Bauchhaut einheilen; man kann sogar an diesem Drüsenteil eine Fistel anlegen und aus derselben wirksamen Pankreassaft gewinnen. Wird nach der Einheilung des transplantirten Drüsenstückes der Rest des Pankreas aus der Bauchhöhle entfernt, so tritt keine Glykosurie auf, auch nicht nach reichlicher Kohlenhydratzufuhr. Die Zuckerausscheidung zeigt sich aber sofort in grösster Intensität, sobald das verpflanzte Stück nachträglich aus der Bauchhaut entfernt wird. So ist es möglich, durch eine ganz leichte extraperitoneale Operation, bei welcher Nebenverletzungen gar nicht in Betracht kommen können, einen bis zum Tode andauernden Diabetes schwerster Form zu erzeugen. Ist eine ausreichende Gefässverbindung zwischen dem verpflanzten Drüsenstück und seiner Umgebung zu Stande gekommen, so kann sogar der intraperitoneale Gefässtiel unterbunden werden, ohne dass Glykosurie eintritt. (Hédon, Thiroloix.) Eventuell genügt es, wenn nur die Blutzufuhr durch die Arterie erhalten bleibt, während der Rest des Stieles unterbunden wird. (Minkowski.) Dagegen kann ein Diabetes leichteren Grades zur Entwickelung kommen, wenn das transplantirte Drüsenstück ungenügend ernährt wird.

Es unterliegt somit keinem Zweifel mehr, dass das Auftreten des Diabetes nach der Pankreasexstirpation auf die Ausschaltung einer besonderen Funktion der Bauchspeicheldrüse zu beziehen ist. Ob diese Funktion eine spezifische Eigenschaft des Pankreas bildet oder auch anderen Organen in gleicher Weise zukommt, darüber gehen die Ansichten der Experimentatoren auseinander: Minkowski (14) hält aus verschiedenen Gründen die erstere Annahme, wenigstens für den Organismus des Hundes, für wahrscheinlicher. De Renzi und Reale (16) schreiben auch dem Duodenum und den Speicheldrüsen die gleiche Funktion zu, weil sie nach der Exstirpation dieser Organe ebenfalls Zuckerausscheidung beobachtet haben. Bei Wiederholung dieser Versuche fand Minkowski (32), dass es sich hierbei immer nur um eine vorübergehende Ausscheidung verhältnismässig kleiner Zuckermengen handelt, welche mit der Glykosurie nach der Pankreasexstirpation nicht zu vergleichen ist.

Auch erwies sich die vorausgegangene Entfernung sämtlicher Speicheldrüsen (14) ohne jeglichen Einfluss auf die Intensität des Diabetes, der bei demselben Tiere durch die nachträgliche Exstirpation des Pankreas hervorgerufen werden konnte. Auch die Glykosurie, welche Falkenberg nach Exstirpation der Schilddrüse beobachtet hat, ist nach Minkowski nicht auf den Ausfall einer besonderen Funktion dieser Drüse zu beziehen. Lépine (33) glaubt annehmen zu müssen, dass zum mindesten auch die Duodenaldrüsen, möglicherweise aber auch andere Organe in der Produktion des »glykolytischen Fermentes« das Pankreas wenigstens teilweise zu ersetzen vermögen. Hédon (24) und Seelig (12) glauben, dass nur unter besonderen Bedingungen — bei allmäliger Unterdrückung der Pankreasfunktion — andere Organe vikariirend eintreten können. Thiroloix (26) ist der Ansicht, dass die Darmdrüsen speziell die Brunner'schen Drüsen im Duodenum, die er, ebenso wie Boccardi (34) erheblich hypertrophisch fand, nur in Bezug auf die digestiven Funktionen das Pankreas vollständig ersetzen können, dass dieselben aber nur in sehr geringem Grade seine Funktion beim Zuckerumsatz auszuüben vermögen.

Von der Frage nach der Spezificität der Pankreasfunktion zu trennen, ist die Frage, ob auf anderem Wege als durch Störung dieser Funktion ein Diabetes hervorgerufen werden kann, d. h. ob jede Glykosurie auf eine Störung der Pankreasfunktion zurückzuführen ist:

Die Beziehungen des Phloridzindiabetes zum Pankreas hat Minkowski (14) zunächst zum Gegenstande von Untersuchungen gemacht. Er glaubt aus verschiedenen Gründen es bestimmt in Abrede stellen zu dürfen, dass der Phloridzindiabetes durch eine Einwirkung auf das Pankreas hervorgerufen werden könnte: 1. das Phloridzin bewirkt eine Zuckerausscheidung auch bei solchen Tieren, bei welchen nach der Pankreasexstirpation eine Glykosurie nicht aufgetreten ist. 2. Bei Hunden, bei welchen die Entfernung des Pankreas einen Diabetes hervorgerufen hat, kann durch Einführung von Phloridzin eine weitere Steigerung des Zuckergehalts im Harne bewirkt werden. 3. Der Zuckergehalt des Blutes ist bei dem Phloridzindiabetes stets vermindert, während er nach der Pankreasexstirpation stets erhöht ist. 4. Bei Hunden, die nach der Pankreasexstirpation diabetisch geworden sind, bewirkt die Exstirpation der Nieren noch eine weitere Steigerung des an sich schon abnorm hohen Zuckergehalts im Blute, während bei dem Phloridzindiabetes nach der Nierenexstirpation der Zuckergehalt im Blute nur um ein geringes und nicht über den Normalwert hinaus steigt.

Diese letztere Beobachtung ist auch von Schabad (10) bestätigt worden, welcher nach Unterbindung der Uretern den Zuckergehalt des

Blutes bei dem Pankreasdiabetes bis auf das Sechsfache ansteigen sah, während er bei dem Phloridzindiabetes unverändert blieb. Auch Lépine und Barral (35) sind der Ansicht, dass der Phloridzindiabetes mit dem Pankreasdiabetes nichts Gemeinsames habe, weil bei dem ersteren nicht eine Verminderung des glykolytischen Ferments, vielmehr eine Vermehrung des saccharifizierenden Fermentes im Blute gefunden werde.

Marcuse (23) sieht einen weiteren Grund für die Verschiedenheit des Phloridzindiabetes und des Pankreasdiabetes darin, dass ersterer auch nach Ausschaltung der Leber zu Stande kommen kann, während für das Auftreten des Pankreasdiabetes die Erhaltung der Leberfunktion durchaus notwendig sei.

Bei dem Zustandekommen des Phloridzindiabetes glaubte bereits v. Mering eine Beteiligung der Nieren voraussetzen zu müssen. Minkowski schloss sich auf Grund der eben erwähnten Versuche dieser Ansicht an. Um die Wirkung des Phloridzins zu erklären, wies er dann rein hypothetisch auf die Möglichkeit hin, dass das Phloridzin — ein Glykosid, welches in Phloretin und eine dem Traubenzucker nahestehende Zuckerart, Phlorose zerlegt werden kann — in den Nieren gespalten werde, und dass das frei gewordene Phloretin sich im Organismus immer von Neuem mit Zucker zu Phloridzin paare, welches immer wieder in der Niere abgespalten und hier ausgeschieden werde

Gegen die Annahme, dass die Nieren eine wesentliche Rolle bei dem Zustandekommen der Phloridzin-Glykosurie spielen, wandte sich zunächst Schabad (10 a): Er verwahrte sich vor allem gegen die Identifizierung seiner durch Unterbindung der Ureteren gewonnenen Resultate mit den von Minkowski nach der Nierenexstirpation gemachten Beobachtungen. Aber offenbar mit Unrecht. Denn es liegt auf der Hand, dass eine Verhinderung der Zuckerausfuhr, auf welche es bei jenen Versuchen allein ankam, durch die Unterbindung der Ureteren in gleicher Weise erreicht werden musste, wie durch die Nierenexstirpation. Ebensowenig zutreffend ist der weitere Einwand von Schabad, dass nach künstlich (durch Injektion von chromsaurem Kali) erzeugter Nephritis die Phloridzin-Glykosurie nicht vollständig aufhört. Denn, solange überhaupt noch Harn secerniert wird, kann doch von einer vollständigen Ausschaltung der Nierenfunktion nicht die Rede sein. Viel eher könnte die Verminderung der Zuckerausscheidung im Harne, welche Schabad bei seinen nephritischen Thieren beobachtet hat, als ein positiver Beweis für die Bedeutung der Nierenfunktion angesehen werden.

Die Bedeutung der Nieren für das Zustandekommen der Phloridzin-Glykosurie ist neuerdings auch von Levene (36) einer experimentellen Prüfung unterzogen worden. Levene fand, dass 1. nach der Unterbindung der Nierengefässe und Verabfolgung von Phloridzin der Zuckergehalt im Blute meist sinkt, mitunter aber auch steigt (aber nicht über die Norm!); 2. das Blut der Nierenvene nach der Phloridzininjektion etwas mehr Zucker enthält, als das Blut der Nierenarterie; 3. der Zuckergehalt des Nierengewebes nach der Phloridzininjektion sehr beträchtlich zunimmt; 4. durch vergleichende Analysen des Blutes vor und nach der Phloridzineinfuhr ausser der Abnahme des Zuckergehalts auch eine Verminderung des Eiweissgehaltes (speziell des Serumalbumins, während das Serumglobulin meist vermehrt ist) unter der Einwirkung des Phloridzins nachgewiesen werden kann. Auf Grund dieser Befunde glaubt Levene die Annahme von Minkowski zurückweisen zu müssen und vielmehr eine vermehrte Bildung von Zucker im Organismus, speziell in den Nieren, als Ursache des Phloridzindiabetes anzusehen. Ohne hier für seine hypothetisch geäusserte Annahme bestimmter eintreten zu wollen,

kann Referent doch die Schlussfolgerung Levenes nicht als berechtigt anerkennen. Eine vermehrte Entstehung von Zucker in den Nieren — durch Spaltung des Phloridzins — ist ja gerade die Voraussetzung jener Annahme. Die ad 2. und 3. angeführten Beobachtungen könnten daher eher zu Gunsten der Hypothese verwertet werden, während die unter 1. und 4. erwähnten Resultate durchaus nicht gegen dieselbe sprechen.)

Mit der Pathogenese des Phloridzindiabetes beschäftigt sich ferner auch eine vor Kurzem erschienene ausführliche Publikation von Coolen (37). Derselbe bestätigt das Fehlen der Hyperglykämie bei dem Phloridzindiabetes der Hunde, sowie auch das Ausbleiben einer Anhäufung von Zucker im Blute nach Exstirpation der Nieren bei diesen Tieren. Er fand aber, dass bei Kaninchen nach der Phloridzineinfuhr der Zuckerhalt im Blute erheblich steige und nach der Nierenexstirpation noch mehr anwächst. Allerdings bedarf es zur Erzeugung des Diabetes bei diesen Tieren sehr viel grösserer Phloridzindosen. Coolen glaubt auf Grund seiner Versuche annehmen zu müssen, dass der Phloridzindiabetes sich in seinem Mechanismus nicht von anderen bekannten Glykosurien unterscheide.

Die Beziehungen des Zuckerstichs zum Pankreasdiabetes hat Hédon (38) neuerdings einer experimentellen Prüfung unterzogen. Chauveau und Kaufmann (39) hatten gefunden, dass die Hyperglykämie, welche durch Exstirpation des Pankreas hervorgerufen ist, eine weitere Steigerung nicht erfährt, wenn eine Durchschneidung des Rückenmarks unterhalb des Bulbus ausgeführt wird, eine Operation, welche beim normalen Tiere stets eine Zunahme des Zuckergehalts im Blute zur Folge hat. Im Gegensatze dazu fand Hédon, dass bei Hunden, welche infolge von Pankreasexstirpation diabetisch waren — gleichgültig, ob die Hunde sich im Hungerzustande oder in voller Verdauung befanden, ob die Zuckerausscheidung sehr beträchtlich oder gering war — regelmässig ein bis zwei Stunden nach der Piqûre sowohl die Glykosurie, wie die Hyperglykämie eine beträchtliche Steigerung erfuhr (in einem Falle stieg der Zuckergehalt im Harne bis auf 15,3 %). Hédon schliesst aus seinen Versuchen »dass der Zuckerstich die Glykosurie nicht vermittelst einer Einwirkung auf das Pankreas hervorbringt, und dass, wenn die Entfernung des Pankreas durch Störungen in den Funktionen des Centralnervensystems den Diabetes erzeugt, diese Störungen im Nervensystem nach der Pankreasexstirpation noch nicht ihren höchsten Grad erreicht haben.« In welcher Weise der Zuckerstich die Steigerung der Glykosurie bewirkt, muss Hédon noch unentschieden lassen. Eine raschere Umwandelung des Leberglykogens konnte jedenfalls nur in einzelnen Versuchen in Betracht kommen, in welchen der Glykogenvorrath der Leber noch nicht erschöpft war (unvollständige Exstirpation des Pankreas) oder die Tiere Kohlenhydrate in der Nahrung erhalten hatten. Für die übrigen Fälle sei diese Erklärung nicht zulässig, da die Leber nach der Pankreasexstirpation sehr rasch glykogenfrei wird.

Auch Thiroloix (18) hat bei einem Hunde, der nach (unvollständiger?) Pankreasexstirpation keine Glykosurie zeigte, durch die Piqûre eine Zuckerausscheidung hervorrufen können.

Von weiteren bemerkenswerten Ergebnissen, welche die experimentellen Beobachtungen über den Pankreasdiabetes bis jetzt geliefert haben, wären noch folgende zu erwähnen:

In Bezug auf das Verhalten verschiedener Kohlenhydrate im Organismus der diabetischen Tiere fand Minkowski (14), dass gewöhnliches Amylum zum grössten Teile unverdaut mit den Fäces ausgeschieden wird; lösliches Amylum und Dextrin steigerten die Traubenzuckerausscheidung im Harne. Nach Fütterung mit Brot und mit Maltose wurden andere Zuckerarten als Traubenzucker im Harne nicht gefunden. Von eingegebener Lävulose fanden sich nur geringe Mengen in den ersten Harnportionen, der grösste Teil wurde im Organismus verbraucht. Wenn grössere Mengen reiner Lävulose verfüttert wurden, kam aber auch eine deutliche, bei ganz grossen Mengen von Lävulose sogar eine sehr beträchtliche Steigerung der Traubenzuckerausscheidung zustande. Es wurde unzweifelhaft Lävulose in Dextrose umgewandelt. Bei Fütterung mit Inulin fanden sich im Harne niemals linksdrehende Zuckerarten, dagegen fand sich eine erhebliche Zunahme der Traubenzuckerausscheidung. Von Rohrzucker erschien mehr als die Hälfte als Traubenzucker im Harne wieder. Nach Genuss von Milch oder reinem Milchzucker fand sich ebenfalls nur reiner Traubenzucker im Harne, und zwar in einer Quantität, welche dafür sprach, dass auch ein Teil der abgespaltenen Galaktose in Dextrose umgewandelt war. (Milchzucker giebt bei der Spaltung gleiche Mengen Dextrose und Galaktose).

Ganz ähnliche Resultate erhielt Sandmeyer (27). Gewisse quantitative Differenzen erklären sich daraus, dass er an Tieren experimentiert hat, denen das Pankreas nur partiell exstirpiert war. Auch Hédon (40) hat ein paar Versuche in dieser Richtung angestellt, welche im Wesentlichen übereinstimmende Resultate ergeben haben.

Die bereits von v. Mering und Minkowski gemachte Angabe, dass das Glykogen aus der Leber nach der Pankreasexstirpation frühzeitig bis auf Spuren schwindet, ist von den meisten Autoren, insbesondere durch genauere Untersuchungen von Hédon (41), bestätigt worden. Minkowski (14) betont, dass diese Erscheinung unzweifelhaft mit dem Auftreten des Diabetes in Zusammenhang steht: Bei den schweren Fällen des Diabetes nach vollständiger Exstirpation des Pankreas findet man schon nach wenigen Tagen nur noch Spuren von Glykogen in der Leber. Diese Spuren verschwinden allerdings niemals vollkommen, dafür aber findet man auch nach reichlicher Fütterung der Tiere mit Brot und Traubenzucker niemals mehr als diese Spuren. Bei den leichten Formen des Diabetes nach partieller Exstirpation des Pankreas können noch beträchtliche Mengen von Glykogen

in der Leber nachweisbar sein. Bei einer Ente, bei welcher nach der Totalexstirpation des Pankreas keine Glykosurie, wohl aber Digestionsstörungen zustande kamen, enthielt die Leber nach reichlicher Kohlenhydratfütterung sogar gegen 15 % Glykogen. Besonders auffallend war die Thatsache, dass nach Fütterung mit Lävulose, welche, wie oben erwähnt, auch nach der Pankreasexstirpation noch zum grossen Teil im Organismus verbraucht werden kann, auch nach der Totalexstirpation eine sehr beträchtliche Glykogenablagerung in der Leber sowie in den Muskeln zustande kommt.

Der Glykogengehalt der Muskeln ist übrigens nach der Pankreasexstirpation im Allgemeinen ebenfalls gering, doch zeigt es sich auch hier, dass die Muskeln ihr Glykogen viel hartnäckiger festhalten als die Leber.

Sehr auffallend ist im Gegensatze zu dem Glykogenschwund in der Leber der hohe Glykogengehalt der Leukozyten bei den diabetischen Tieren, welcher von Gabritschewski (42) durch die Intensität der mikrochemischen Jodreaktion im Blute, von Minkowski (14) durch quantitative Glykogenbestimmungen im Eiter nachgewiesen wurde.

Das Schwinden des Leberglykogens bei dem Pankreasdiabetes veranlasste Marcuse (23) die Frage zu prüfen, ob auch nach operativer Ausschaltung der Leber die Pankreasexstirpation von einem Diabetes gefolgt ist oder nicht. Er führte die Exstirpation beider Organe an 21 Fröschen aus, und kein einziger von diesen wurde diabetisch. Die meisten dieser Tiere starben indessen bereits innerhalb der ersten 3 Tage, nur eines lebte 5 Tage, was die Beweiskraft dieser Versuche sehr beeinträchtigt, umsomehr als es sich nur um Frösche handelte, bei welchen die Glykosurie nach der Pankreasexstirpation überhaupt nur inkonstant und geringfügig ist.

Die erhebliche Abmagerung und der rapide Kräfteverfall der diabetischen Tiere, welcher in den meisten Fällen schon nach wenigen Wochen zum Tode führt, sind von verschiedenen Autoren auf eine besondere Störung der Gewebsernährung zurückgeführt worden, die als eine direkte, von der Zuckerausscheidung unabhängige Folge der Pankreasexstirpation anzusehen sei. Dominicis (15), welcher häufig nach der Totalexstirpation des Pankreas die Glykosurie vermisst hat, betrachtet diese schweren Ernährungsstörungen als das Wesentliche bei dem Diabetes gravis, und gelangt auf diese Weise zu der Ansicht, dass nach der vollständigen Pankreasexstirpation ausnahmslos schwerer Diabetes auftritt, dass aber die Glykosurie dabei inkonstant ist. Auch Hédon (43) glaubt, dass der gesteigerte Zerfall von stickstoffhaltigen Organbestandteilen auf eine allgemeine Ernährungsstörung zurückzuführen sei, welche die haupt-

sächlichste und regelmässigste Folge des Pankreasexstirpation bilde, und auch in den Fällen zur Geltung komme, in denen die Glykosurie nur unerheblich oder intermittierend ist. Harley (44) nimmt an, dass diese Ernährungsstörung durch die Retention gewisser Auswurfstoffe hervorgerufen wird, welche normalerweise durch das Pankreas ausgeschieden werden, und nach der Exstirpation dieser Drüse wie giftige Leukomaine auf die Körpergewebe wirken. Minkowski (14) meint, dass einstweilen kein Grund vorliegt, einen besonderen, von der Zuckerausscheidung unabhängigen, Einfluss der Pankreasexstirpation auf den Stoffwechsel anzunehmen. Die wesentlichste Ursache der rapiden Kachexie sei in den Störungen der Verdauung und der Ausnutzung der Nahrungsstoffe im Darme zu suchen. Nach den Untersuchungen von Abelmann (28), welche im Wesentlichen durch Sandmeyer (27) bestätigt sind, hört nach der Pankreasexstirpation die Resorption der nicht emulgirten Fette vollständig auf, und wird von den Eiweifssubstanzen der Nahrung nur etwa die Hälfte resorbiert. Berücksichtigt man, dass ausserdem nicht nur die Kohlenhydrate der Nahrung, sondern auch der im Organismus aus den Albuminaten gebildete Zucker unzersetzt im Harne ausgeschieden wird, so ergibt es sich, dass überhaupt nur ein Bruchteil der in den Albuminaten enthaltenen Spannkräfte den Leistungen des Organismus zugute kommen kann, und dass hierin allein schon ein ausreichender Grund für den raschen Verfall des Organismus gegeben ist. Übrigens hält Minkowski die üblichen Untersuchungen der Stickstoffbilanz im vorliegenden Falle nicht für geeignet, um ein sicheres Urteil über den Eiweissumsatz in den Organen zu gewähren, da auch solche stickstoffhaltige Zerfallsprodukte der Eiweisskörper, die durch abnorme Zersetzungen im Darme entstünden, im Harne in Form von Harnstoff ausgeschieden werden müssten. — Bemerkenswert ist, dass Sandmeyer (27) bei einem diabetischen Hunde (allerdings nach partieller Pankreasexstirpation) die auffallende Erscheinung konstatirte, dass trotz fast beständiger Abnahme des Körpergewichts in den einzelnen Versuchsreihen fast stets Stickstoffgleichgewicht vorhanden war, ja mitunter noch weniger Stickstoff ausgeschieden wurde als der Nahrungsaufnahme entsprach.

In einzelnen Fällen hatten v. Mering und Minkowski bei den nach der Pankreasexstirpation diabetisch gewordenen Hunden auch beträchtliche Mengen von Aceton, Acetessigsäure und Oxybuttersäure im Harne nachgewiesen. Sandmeyer (11) hat bei seinen Experimenten vergeblich nach diesen Substanzen gesucht. Nach den Angaben von Minkowski (14) ist die Ausscheidung dieser Substanzen eine durchaus inkonstante Erscheinung, welche wahrscheinlich nur als eine Komplikation des Diabetes anzusehen ist, und erst aufzutreten scheint, wenn die Glyko-

surie abnimmt. Möglicherweise hängt diese Erscheinung mit Störungen der Zuckerbildung zusammen.

Über den respiratorischen Stoffwechsel eines nach Pankreasexstirpation diabetischen Hundes haben Weintraud und Laves (45) interessante Versuche angestellt. Sie fanden, dass der respiratorische Quotient $\frac{Co_2}{O_2}$ zunächst mit dem Eintreten des Diabetes nicht gesunken, vielmehr sogar vorübergehend gestiegen war und später den gleichen Wert erreichte, wie vor der Operation. Indessen vermochte die Verabreichung von Traubenzucker nicht mehr, wie beim gesunden Tier, eine Steigerung des Quotienten zu bewirken, während nach Verabreichung von Lävulose das Ansteigen desselben ebenso prompt erfolgte, wie vorher. Die Thatsache, dass der rechtsdrehende Zucker den diabetischen Organismus unzersetzt wieder verlässt, während der linksdrehende Zucker verbrannt wird, kam somit auch am Gaswechsel zum Ausdruck. Der Umstand aber, dass nicht, wie zu erwarten war, mit dem Eintritte des Diabetes sich ein Sinken des respiratorischen Quotienten bemerkbar machte, erscheint auffallend. Weintraud und Laves haben dafür keine Erklärung zu geben versucht. Man könnte hierin aber einen Beweis dafür erblicken, dass das Auftreten der Glykosurie nicht auf eine Störung des Zuckerverbrauches zu beziehen sei. Demgegenüber möchte Referent darauf hinweisen, dass auch noch eine andere Erklärung möglich ist, dass nämlich von den zersetzten Eiweifssubstanzen, aus welchen allein der Organismus des Versuchstieres seine Ernergie schöpfen konnte, sauerstoffärmere und kohlenstoffreichere Atomgruppen abgespalten und im Organismus zurückbehalten wurden. Einen Anhaltspunkt für eine solche Annahme gewährt die bereits von Mering und Minkowski signalisierte, und auch von Boccardi (34), sowie von Sandmeyer (11) konstatierte Thatsache, dass eine erhebliche Fettablagerung in den Organen, speziell in der Leber der diabetischen Tiere gefunden wird.

---

Über die Ursachen des Diabetes nach der Pankreasexstirpation haben die bisherigen Forschungen noch keine sicheren Ergebnisse geliefert. Sicher und zur Zeit wohl allgemein anerkannt ist nur die Thatsache, dass es sich nicht etwa um irgend welche Nervenverletzungen oder dergl., auch nicht um das Fehlen des Pankreassaftes im Darme handelt, sondern um Einflüsse, welche das Pankreas auf den Stoffwechsel im Innern des Organismus ausübt. Welcher Art diese Einflüsse sind, konnte aber bis jetzt noch nicht klargestellt werden.

v. Mering und Minkowski (1) begnügten sich damit festzustellen, dass das Auftreten des Diabetes auf das Aufhören einer besonderen Funktion des Pankreas zurückzuführen sei, einer Funktion, welche für den normalen Verbrauch des Zuckers im Organismus unbedingt notwendig ist. Minkowski (29) führte dann später aus, dass — da die Annahme kaum zulässig ist, dass im normalen Organismus der Zucker innerhalb des Pankreas selbst zersetzt werde[1]) — nur die Möglichkeit übrig bliebe, dass das Pankreas etwas hergiebt, was bei der Zersetzung des Zuckers im Organismus mitwirkt. Das Aufhören einer solchen »inneren Sekretion« des Pankreas, oder einer »positiven« Funktion dieser Drüse, wie es Hansemann[2]) bezeichnet, wird nun zur Zeit als Ursache des Diabetes von den meisten Autoren angesehen, welche sich mit dieser Frage beschäftigt haben, gleichgültig, ob sie für das Produkt dieser Sekretion die Bezeichnung »Ferment« anwenden oder nicht.

Die entgegengesetzte Auffassung, dass nicht das Fehlen eines normalen, sondern die Retention eines abnormen Produktes die Ursache des Diabetes sei, ist nur von wenigen Autoren vertreten worden. Gaglio (7) beobachtete, dass die Unterbindung des Ductus thoracicus das Zustandekommen der Glykosurie nach der Pankreasexstirpation verhindert, und schloss daraus, dass nicht die Abwesenheit eines zuckerzerstörenden Ferments, sondern die Anhäufung einer zuckerbildenden Substanz, welche durch die Lymphgefässe in das Blut gelange, die Zuckerausscheidung bewirke. Auch Hédon (24) neigt in einer seiner ersten Mitteilungen zu der Auffassung, dass der Diabetes durch die Anhäufung einer schädlichen Substanz im Blute verursacht werde, die in der Norm im Pankreas zerstört werde. In seinen späteren Publikationen ist er aber nicht mehr auf diese Ansicht zurückgekommen.

Allerdings haben die Bestrebungen, dem diabetischen Organismus das fehlende Produkt wieder zuzuführen, und dadurch die Zuckerausscheidung zu beseitigen — im Gegensatz zu den Erfolgen der Schilddrüsentherapie beim Myxoedem — bis jetzt zu keinen Resultaten geführt. Weder bei Tieren noch bei Menschen[3]) gelang es durch Fütterung mit

[1]) Uebrigens haben auch die vergleichenden Zuckerbestimmungen in dem zu- und abfliessenden Blute am Pankreas, welche Pal (46) ausgeführt hat, negative Resultate ergeben.

[2]) Hansemann (Specificität, Altruismus und Anaplasie der Zellen; Berlin 1893) bezeichnet diejenige Drüsenfunktion, welche eine bestimmte Leistung für die übrigen Körperzellen bedeutet, als positive, und die sekretorische Funktion, welche dem Körper etwas entzieht, als negative.

[3]) Selbst ein Versuch mit Implantation des einem eben getöteten Schafe entnommenen Pankreas unter die Haut eines diabetischen Menschen ist gemacht worden. Der Patient starb bald darauf an Coma. Williams (Therap. Gazette 15. Okt. 1894) ref. Wien. med. Wochenbl. 1894 Nr. 52.

Pankreas oder durch subcutane Injektion von Pankreasextrakten, einen sichern therapeutischen Effekt zu erzielen[1]). Die Erfolge der oben erwähnten Transplantationsversuche lassen es indessen nicht mehr zweifelhaft erscheinen, dass die Ursache des Diabetes thatsächlich in dem Fehlen eines normalen Produktes, einer inneren Pankreassekretion zu suchen ist.

Einzelne Versuche von Thiroloix (47) und Minkowski (14) sprechen dafür, dass ein direkter Zusammenhang zwischen der nach aussen erfolgenden Drüsenabsonderung und der inneren Sekretion des Pankreas nicht besteht. Es kann z. B. an transplantierten Pankreasstücken die Saftsekretion aufhören, ohne dass ein Diabetes auftritt, und umgekehrt Glykosurie sich einstellen, während die Saftsekretion an dem verlagerten Drüsenstück noch fortdauert.

Welcher Art nun das supponierte innere Sekret des Pankreas sei, und wie dasselbe wirke, darüber gehen die Ansichten noch weit auseinander. Von französischen Autoren sind zunächst zwei anscheinend diametral verschiedene Theorieen aufgestellt, welche eine Lösung dieser Frage versuchen:

Die eine stammt von Lépine (48). Es sind im Laufe der letzten Jahre gegen dieselbe zahlreiche Einwände erhoben worden von Sansoni (49), Gaglio (7), Arthus (50), Minkowski (29, 14), Seegen (51, 52), Colenbrander (53), Kraus (54), und zum Teil unter dem Einfluss dieser Einwände, zum Teil auf Grund eigener fortgesetzter Untersuchungen hat Lépine (55, 56, 57, 58) seine Theorie mehrfach vervollständigt und modifiziert. In ihrer gegenwärtigen Gestalt hat dieselbe ungefähr folgende Fassung: Das Pankreas produzirt im normalen Organismus ein »glykolytisches Ferment«[2]). Dieses Ferment gelangt aus dem Pankreas in die Lymphe und in das Blut, in welchem es an die weissen Blutkörperchen gebunden ist. Mit dem Blute wird das Ferment den Geweben zugeführt, in denen der Verbrauch des Zuckers unter Mitwirkung des Fermentes zustande kommt. Das Fehlen dieses Ferments im Blute, oder vielmehr die Verminderung desselben — denn ausser dem Pankreas beteiligen sich auch andere Organe, so vor Allem die Duodenaldrüsen an der Produktion des glykolytischen Fermentes — ist die wesentlichste Ursache des Diabetes.

1) Nur die Ausnutzung der Nahrungsstoffe im Darme kann durch Fütterung mit frischem Pankreas gebessert werden (Abelmann (28), Sandmeyer (27).

2) In einer vor kurzem erschienenen Mitteilung berichtet Lépine (59) über eine Reihe von Beobachtungen, welche ergaben, dass glykolytische Fermente aus diastatischen (Trypsin, Maltin, Ptyalin) durch Maceration mit verdünnter (1:1000) Schwefelsäure erhalten werden können, und dass speziell im Pankreas die Bildung des glykolytischen Ferments auf Kosten des diatastischen erfolgt. Mit dem auf diese Weise dargestellten glykolytischen Ferment sollen sogar therapeutische Erfolge erzielt worden sein.

Daneben kann wenigstens in vielen Fällen auch eine Steigerung der Zuckerbildung[1]) bei der Entstehung der Glykosurie mitwirken.

Die Grundlage der Lépine'schen Theorie bilden seine Versuche über das bereits von Cl. Bernard entdeckte Verschwinden des Zuckers im aufbewahrten Blute, welches Lépine auf die Wirkung des aus dem Pankreas stammenden glykolytischen Fermentes zurückführt. In dem Blute der durch Pankreasexstirpation diabetisch gemachten Hunde, ebenso wie in dem Blute der meisten diabetischen Menschen fand Lépine eine Verlangsamung der Glykolyse. Andererseits bewirkte Injektion von Öl in den Ductus Wirsungianus, ebenso wie Durchschneidung oder elektrische Reizung der Pankreasnerven oder Faradisation des peripheren Stumpfes eines durchschnittenen Vagus eine Steigerung des glykolytischen Vermögens des Blutes, insbesondere des aus der Pankreasvene abfliessenden Blutes.

Indem Lépine die Wirksamkeit des glykolytischen Fermentes aus dem Blute in die Gewebe verlegt, geht er einem der wichtigsten Argumente aus dem Wege, welche gegen seine Theorie geltend gemacht sind. Gleichzeitig giebt er aber dadurch implicite zu, dass die in vitro im Blute beobachtete Glykolyse nicht mit dem normalen Vorgange des Zuckerverbrauchs im Organismus identisch ist: Wenn das Ferment, welches bei den Lépine'schen Versuchen die Glykolyse im Blute bewirkt, erst durch die Zerstörung der weissen Blutkörperchen in Aktion tritt, so ist dessen Wirkung im Blute eben ein postmortaler Vorgang. Man kann diesen Vorgang, wie Arthus (50) mit Recht hervorgehoben hat, mit der Blutgerinnung vergleichen, wenn er auch, wie aus einem späteren Versuche Lépine's hervorgeht, nicht direkt von dem Zustandekommen der Coagulation abhängt[2]). Der Beweis dafür, dass die gleiche Fermentwirkung bei der vitalen Zuckerzersetzung in Betracht kommt und namentlich auch, dass das Fehlen des Ferments die Ursache des Diabetes sei, ist von Lépine nicht mit wünschenswerter Sicherheit erbracht. Die Versuche von Lépine und Barral (60) mit künstlicher Durchblutung von Körperteilen beweisen natürlich in dieser Hinsicht nichts, da die künstliche Durchblutung wohl vitale Prozesse unterhalten, aber nicht postmortale verhindern kann. Da

[1]) Einen Beweis für diese letzteren Annahme erblickt Lépine (58) merkwürdigerweise in dem Umstande. dass Mittel wie Opium und Antipyrin, und ebenso auch der Hungerzustand, welche doch nur durch Hemmung der Zuckerbildung und nicht durch Steigerung des Zuckerverbrauchs wirken könnten, die Zuckerausscheidung bei Diabetischen zu verringern vermögen. Es ist aber doch wohl ohne weiteres klar, dass eine Verminderung der Zuckerproduktion auch dann zu einer verminderten Zuckerausscheidung führen müsste, wenn letztere ausschliesslich auf einer Störung des Zuckerverbrauchs beruht.

[2]) Nur dieses letztere beweist der Lépine'sche Versuch, dessen Nichtbeachtung Lépine (58) dem Referenten vorwirft (Revue de médecine 10. Okt. 1894, S. 14 Anm).

überdies die Wirksamkeit des Ferments in vitro, wie Lépine selbst zugeben muss, nicht allein von der Menge des Ferments, sondern auch von der Geschwindigkeit des Zerfalls der weissen Blutkörperchen abhängt, so kann die Glykolyse im aufbewahrten Blut überhaupt nicht als sicherer Mafsstab für die Menge des im Blute vorhandenen, geschweige denn für die Menge des überhaupt vom Pankreas produzierten Ferments angesehen werden. — Einen weiteren von Kraus, (54) und Minkowski (14) erhobenen Einwand, dass in den Versuchen von Lépine nur der relative Zuckerverlust in dem zuckerreicheren diabetischen Blute geringer war als im normalen, nicht aber die absolute Menge des in der Zeiteinheit verschwundenen Zuckers, sucht Lépine neuerdings als unbegründet zurückzuweisen, weil er in Gemeinschaft mit Metroz (61) beobachtet hat, dass die Intensität der Fermentwirkung nicht nur von der Menge des Ferments, sondern auch von der Konzentration der Zuckerlösung abhängig ist. Doch übersieht Lépine dabei wohl, dass schon unter der Voraussetzung, der absolute Zuckerverlust könne im diabetischen Blute in der Zeiteinheit ebenso gross sein, wie im normalen, von einem verminderten Zuckerverbrauch beim Diabetes nicht mehr die Rede sein könnte, auch wenn thatsächlich die Menge des Ferments im Blute vermindert sein sollte.

Die zuckerzerstörende Kraft des Blutes ist neuerdings von Spitzer (61) im physiologischen Institute zu Breslau zum Gegenstande eingehender Untersuchungen gemacht worden. Diese ergaben, dass die Glykolyse eine allgemeine Eigenschaft des Protoplasmas sämmtlicher Organe und nicht an das Leben der Zellen gebunden ist. Sie beruht wahrscheinlich auf einer katalytischen Wirkung (Sauerstoffübertragung). Die von Lépine behauptete Verminderung der Glykolyse im diabetischen Blute hat auch Spitzer nicht bestätigen können.

Eine von der bisher besprochenen gänzlich verschiedenen Anschauung haben in neuerer Zeit Chauveau und Kaufmann (39) vertreten:

Diese Autoren gehen von der Ansicht aus, dass eine Störung des Zuckerverbrauchs beim Diabetes überhaupt nicht stattfindet, und dass eine Steigerung des Zuckergehalts im Blute nur durch eine gesteigerte Zuckerproduktion hervorgerufen werden kann; dass ferner eine solche Steigerung der Zuckerproduktion stets auf eine vermehrte Thätigkeit der Leber zurückgeführt werden muss. Die normale Regulierung der Zuckerproduktion erfolgt durch eine gemeinsame Wirkung der Leber und des Pankreas, und zwar, wie Chauveau und Kaufmann anfangs behaupteten, durch Vermittelung des Nervensystems:

Es existieren im Zentralnervensystem zwei verschiedene Zentren, welche die Zuckerbildung in der Leber zu beeinflussen vermögen: ein Hemmungszentrum in der Medulla oblongata und ein Erregungszentrum im oberen Teil des Cervikalmarks. Durch die Produkte seiner inneren Sekretion wirkt das Pankreas im entgegengesetzten Sinne auf diese beiden

Zentren, erregend auf das Hemmungszentrum und mässigend auf das Erregungszentrum. Nach Entfernung des Pankreas sei die Wirkung des Hemmungszentrums ausgeschaltet und die des Erregungszentrums gesteigert, daher die Überproduktion von Zucker und die Hyperglykämie. Durch eine grosse Zahl von Versuchsreihen mit mannigfacher Kombination von Rückenmarksdurchschneidung, Zuckerstich und Pankreasexstirpation suchen Chauveau und Kaufmann ihre geistreiche, aber etwas komplizierte Theorie zu begründen. Im Verlaufe dieser Untersuchungen sahen sie sich genötigt, noch verschiedene Hilfshypothesen heranzuziehen, so z. B., dass die Ganglien des Sympathikus als sekundäre Zentren funktionierten, in welchen die von den primären cerebrospinalen Zentren empfangenen Erregungen so lange fortzuwirken vermögen, bis sie durch antagonistische Einflüsse wieder aufgehoben würden. In einer späteren Arbeit glaubt Kaufmann (62) die ursprüngliche Theorie etwas modifizieren zu müssen. Er fand, dass eine Durchtrennung der Lebernerven beim gesunden Tiere eine Verminderung des Zuckergehalts im Blute zur Folge hat, während diese Operation es nicht zu verhindern vermag, dass die Hyperglykämie nach der Pankreasexstirpation in ihrer gewöhnlichen Intensität auftritt. Hieraus schliesst er, dass das Pankreas auch unabhängig vom Nervensystem durch seine innere Sekretion einen hemmenden Einfluss auf die Zuckerbildung in der Leber auszuüben vermag.

Wir wollen hier nicht auf eine Kritik der im Einzelnen vielfach anfechtbaren Schlussfolgerungen von Chauveau und Kaufmann eingehen. Es genügt zu zeigen, dass die Grundlage ihrer Theorie nicht haltbar ist. Ihre Ansicht, dass der Zuckerverbrauch bei dem Pankreasdiabetes nicht vermindert ist, stützt sich — abgesehen von gewissen allgemeinen rein deduktiven Betrachtungen, wie sie neuerdings noch von Kaufmann (63) ausführlicher wiedergegeben sind — ausschliesslich auf die Beobachtung (64), dass das Blut der Femoralvene im Vergleich zu dem Blute der Femoralarterie sich nach der Pankreasexstirpation im gleichen Verhältnisse ärmer an Zucker erweist, als bei normalen Tieren. Diese Beobachtung, welche überdies mit manchen anderen, wie z. B. mit den Durchblutungsversuchen von Lépine in Widerspruch steht, ist durchaus nicht eindeutig und ausreichend, um all die zahlreichen Thatsachen zu entkräften, welche im entgegengesetzten Sinne gedeutet werden müssen[1]. Nur der Umstand, dass Chauveau und Kaufmann, wie sie selbst sagen (39), »um die ohnehin schon schwierige Aufgabe nicht noch mehr zu komplizieren«, alle vorher festgestellten Thatsachen in ihren Betrachtungen ausser Acht lassen, und dass sie überhaupt nur den Zuckergehalt des

[1] Vergl. vor allem die experimentelle Kritik Seegens (65, 66).

Blutes und nicht die Glykosurie und die Mengenverhältnisse des im Harne auftretenden Zuckers berücksichtigt haben, erklärt es, dass sie zu derartigen Schlussfolgerungen gelangen konnten. Wenn z. B. ein seit mehreren Tagen hungernder diabetischer Hund von 6 kg Körpergewicht nach allmählich im Laufe eines Tages erfolgter Zufuhr von 100 g Traubenzucker 107,5 g Zucker neben 4,55 g Stickstoff im Harne entleert[1]), — wie kann da von einem ungestörten Verbrauch des Zuckers und einer Mehrproduktion von Zucker als Ursache des Diabetes die Rede sein? Woraus sollen denn derartige Zuckermengen entstanden sein? Etwa aus den ca. 28 g Eiweisssubstanzen, die im Körper zersetzt worden sind?

Auch die Annahme einer gestörten Zuckerfixation in der Leber, in Bezug auf welche neuerdings Kaufmann (63) ebenfalls eine Mitwirkung des Pankreas voraussetzt, könnte eine Zuckerausscheidung von der Intensität und der Dauer, wie sie beim Pankresdiabetes beobachtet wird, unmöglich erklären, — es sei denn unter der Voraussetzung, dass das aus dem Nahrungszucker in der Leber gebildete Glykogen im normalen Organismus überhaupt nicht dazu bestimmt ist, in Blutzucker umgewandelt zu werden, einer Annahme, die, ohnehin unwahrscheinlich, mit der Chauveau- und Kaufmann'schen Theorie aber vollends nicht in Einklang zu bringen wäre.

Die Möglichkeit, dass eine Mitwirkung des Pankreas für die Umwandlung des Traubenzuckers in Glykogen notwendig sei, hat auch Minkowski (14) in Erwägung gezogen. Er glaubt, diese Annahme zurückweisen zu müssen, vor allem mit Rücksicht auf das Verhalten der Lävulose im diabetischen Organismus. Marcuse (23) weist darauf hin, dass eine solche Annahme schon desshalb unzulässig ist, weil nach Exstirpation der Leber das Auftreten von Zucker im Harne niemals wahrgenommen ist. Hiergegen könnte aber eingewandt werden, dass die Leberexstirpation bisher nur an Vögeln und an Fröschen vollkommen gelungen ist, bei welchen auch die Pankreasexstirpation keinen oder nur einen zweifelhaften Diabetes zur Folge hat.

Da es aber im höchsten Mafse wahrscheinlich ist, dass das aus den Kohlenhydraten der Nahrung in der Leber gebildete Glykogen auch im normalen Organismus früher oder später wieder in Zucker umgewandelt wird, so kann eine Störung der Glykogenbildung ebenso wie eine Mehrproduktion von Zucker als Ursache einer Glykosurie nur in solchen Fällen in Betracht kommen, wo es sich um vorübergehende und verhältnismässig geringfügige Zuckerausscheidung handelt. Ein dauernder und so intensiver Diabetes, wie er nach der Pankreasexstirpation zustande kommt, kann

[1]) S. Minkowski (14) S. 105.

nach Ansicht des Referenten unmöglich erklärt werden ohne die Annahme einer Störung des Zuckerverbrauchs. Eine Steigerung der Zuckerproduktion ohne Störung des Verbrauchs würde ja nur analoge Verhältnisse herbeiführen, wie eine fortgesetzt vermehrte Zuckerzufuhr in der Nahrung. Mag man aber einen normalen Hund noch so sehr mit Zucker füttern, niemals wird man einen solchen Diabetes erzeugen, wie nach der Pankreasexstirpation.

Wenn bei dem Pankreasdiabetes eine gesteigerte Zuckerbildung in der Leber stattfindet, so kann diese, wie Minkowski (14) am Schlusse seiner Arbeit auseinandersetzt, ebenso wie die Störung der Glykogenbildung, nur eine Folge des gestörten Zuckerverbrauchs sein: »Die vorhandenen regulatorischen Vorrichtungen, welche z. B. bei dem durch Muskelarbeit gesteigerten Zuckerbedürfnis das rasche Schwinden des Leberglykogens bewirken (Külz), kommen auch hier zur Geltung, wo infolge des gestörten Zuckerverbrauchs fortwährend ein sehr lebhaftes Bedürfnis nach Zucker besteht. So wird denn das Glykogen, welches aus den Eiweisssubstanzen oder dem in der Nahrung zugeführten Traubenzucker gebildet wird, immer wieder sofort in Dextrose umgewandelt, welche — da sie nicht verbraucht werden kann — sich im Blute anhäuft und in den Harn übergeht.«

Die Lävulose, welche auch ohne Mitwirkung des Pankreas verbraucht werden kann, vermag aus diesem Grunde auch dem Kohlenhydratbedürfnis des Organismus zu genügen. So wird es möglich, dass ein Überschuss von Lävulose als Glykogen in der Leber deponiert wird. Wird aus diesem Glykogen wieder Traubenzucker, so muss dieser, der ohne Mitwirkung des Pankreas nicht verwertet werden kann, in den Harn übergehen. So erklärt sich auch die Zunahme der Traubenzuckerausscheidung nach Verabfolgung von Lävulose in grösserer Menge.

Wie man sich die Wirkung des Pankreas bei dem Verbrauch des Traubenzuckers im Organismus vorzustellen hat, muss vorläufig noch unentschieden bleiben. Die Annahme, dass das Pankreas ein »glykolytisches« Ferment produziere, d. h. ein Ferment, welches direkt das Traubenzuckermolekül angreift, ist auch durch die neuesten Mitteilungen von Lépine nicht sicher bewiesen, wenn auch eine solche Annahme nicht mehr unmöglich erscheint, sobald man die Wirkung des Ferments nicht in das Blut, sondern in die Gewebe verlegt, in welchen sich im normalen Organismus die Oxydation des Traubenzuckers vollzieht. Doch sind auch andere Möglichkeiten denkbar, so z. B., dass das Pankreas überhaupt nicht auf das Zuckermolekül einwirkt, sondern sei es direkt, sei es durch Vermittelung des Nervensystems, auf die Organe, welche den Zucker verbrauchen.

## II. Pathologische Beobachtungen.

Durch die Entdeckung des experimentellen Pankreasdiabetes ist, wie leicht begreiflich, die Aufmerksamkeit auch in viel höherem Mafse als bisher auf das Vorkommen von anatomischen Veränderungen des Pankreas bei Diabetikern hingelenkt worden. Die Kasuistik der positiven Befunde ist durch die Veröffentlichungen von Saundby (67), Lannois und Lemoine (68), Thiroloix (6), Leva (69), Eichhorst (70), Freyhan (71), Hoppe-Seyler (72), Fleiner (73), Schabad (10), Williamson (74), Lauritzen (75), May (80) u. a. wesentlich vermehrt worden. In einzelnen der genannten Arbeiten finden sich auch besonders genaue Beschreibungen der histologischen Veränderungen am Pankreas. Auch einige negative Beobachtungen, Fehlen von Pankreasläsionen bei schweren Diabetes [Lépine (76), Mollard (77), Sandmeyer (78)] und Fehlen von Diabetes bei schwerer Erkrankung des Pankreas [Rosenthal (79)] sind in neuerer Zeit publiziert worden.

Von einem umfassenderen Standpunkte aus wird aber die Frage nach der Bedeutung des Pankreas für die Pathogenese des Diabetes beim Menschen in zwei Arbeiten behandelt, welche im Laufe des letzten Jahres erschienen sind; es sind dieses die Veröffentlichungen von Hansemann (81) und von Dieckhoff (82). Da in diesen Arbeiten auch die einschlägige Litteratur eingehend berücksichtigt ist, so beschränken wir uns hier darauf, über diese beiden Publikationen ausführlicher zu berichten.

Hansemann (81) glaubt, dass man im Hinblick auf die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen nicht mehr fragen darf: giebt es beim Menschen einen Zusammenhang zwischen Pankreaserkrankungen und Diabetes? sondern: spricht etwas dagegen, dass man die Resultate der Hundeexperimente auf den Menschen überträgt? Von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet Hansemann:

1. Die Fälle von Diabetes ohne Pankreasveränderungen. Derartige Fälle sind mehrfach auch von Hansemann beobachtet. Die Konstatierung derselben beeinflusst aber nicht die Beantwortung der Hauptfrage.

2. Fälle mit Pankreasveränderungen ohne Diabetes. Hierbei sind nach den Ergebnissen der Versuche mit partiellen Exstirpationen alle Fälle auszuscheiden, bei welchen noch Drüsenteile intakt bleiben können, also vor Allem die zirkumskripten Erkrankungen, Cysten und Carcinome. Von diffusen Erkrankungen des Pankreas geht die parenchymatöse Trübung und Schwellung immer, und die Fettmetamorphose fast immer ohne Diabetes einher, weil diese Zustände überhaupt nicht zu erheblichen Funktionsstörungen Veranlassung

geben. Bei der akuten Pankreatitis, welche zu ausgedehnter Zerstörung, zu Vereiterung und Nekrose des ganzen Organs führen kann, ist Diabetes äusserst selten. Unter ca. 100 von Fitz und Seitz zusammengestellten Fällen, finden sich nur 2 mit Diabetes. Hier muss man aber annehmen, dass in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle der Tod zu rasch erfolgte, so dass die Inkubationszeit des Diabetes und die Zeit des prämortalen Verschwindens des Zuckers sich unmittelbar aneinander anschlossen. Bei diffusem infiltrierenden Carcinom des Pankreas, von welchem Hansemann 2 Fälle ausführlich beschreibt, wird der Diabetes vermisst. Hier glaubt Hansemann annehmen zu müssen, dass die Krebsparenchymzellen als Nachkommen der sekretorischen Pankreaszellen die positiven Funktionen dieser Zellen noch in genügender Weise übernehmen können. Von Steinbildung mit Atrophie des Pankreas hat Hansemann 2 Fälle genauer untersucht, in beiden war mikroskopisch noch überall Drüsengewebe nachweisbar.

In den Sektionsprotokollen des Berliner pathologischen Instituts fanden sich in den letzten 10 Jahren:

| | | |
|---|---|---|
| Diabetes ohne Pankreaserkrankungen . . . . | 8 | Fälle |
| Diabetes ohne Angabe über das Pankreas . . . | 6 | „ |
| Diabetes mit Pankreaserkrankungen. . . . . . | 40 | „ |
| Pankreaserkrankungen ohne Diabetes . . . . | 19 | „ |

Von allen 19 Fällen der letzten Kategorie ist kein einziger, der gegen die Übertragung der Versuche an Hunden auf den Menschen spräche.

3. Fälle von Pankreasveränderungen mit Diabetes. Unter den 40 Fällen aus dem Berliner pathologischen Institut waren:

| | | |
|---|---|---|
| einfache Atrophien . . . . . . . . . . . . | 36 | Fälle |
| fibröse Atrophien . . . . . . . . . . . . . | 3 | „ |
| komplizierter Fall . . . . . . . . . . . . | 1 | „ |

Unter 72 aus der Litteratur zusammengestellten Fällen von Diabetes mit Veränderungen am Pankreas, über welche nähere Angaben vorliegen, finden sich:

| | | |
|---|---|---|
| Steinbildung . . . . . . . . . . . . . . | 14 | Fälle |
| Carcinom mit Verschluss des Ductus . . . . | 5 | „ |
| einfache Atrophie mit interstitieller Entzündung | 38 | „ |
| sonstige Veränderungen . . . . . . . . . | 15 | „ |

Ausserdem sind in der Litteratur zahlreiche Fälle ohne Detailangaben erwähnt.

Die einfache Atrophie des Pankreas spielt also beim Diabetes die grösste Rolle. Nur ausnahmsweise handelt es sich um eine kachektische Atrophie, welche auch Folge des Diabetes sein kann. Diese unterscheidet

sich dadurch, dass das Pankreas sich leicht herauspräparieren lässt, das Fettgewebe in der Umgebung geschwunden ist, das Organ walzenförmige Gestalt hat, von fester oder mittlerer Konsistenz ist, Drüsenzellen und Stroma gleichmässig atrophisch sind. Bei der einfachen genuinen Atrophie, welche die Ursache des Diabetes ist, findet man das Pankreas schlaff und etwas dunkler gefärbt, das Organ von platter Gestalt, mit dem Binde- und Fettgewebe der Umgebung verwachsen, die Drüsenläppchen klein, die Zellen atrophisch, aber das Stroma gewuchert, fibrös, an einzelnen Stellen auch zellig infiltriert; kurz, es handelt sich um eine entzündliche Atrophie, die der Granularatrophie der Niere ähnlich ist. Bisweilen wird die Ähnlichkeit noch dadurch grösser, dass die von Hoppe-Seyler beschriebene Verdickung der Gefässwände nachweisbar ist. Zu den Anfangsstadien gehören die von Lépine als sclérose periacineuse beschriebenen Fälle.

Von diesen Fällen zu unterscheiden ist die fibröse Induration mit Hypertrophie, welche gewöhnlich bei Syphilis, auch bei kongenital syphilitischen Kindern vorkommt, und bald mit, bald ohne Diabetes verläuft. Auch bei dem interstitiellen Lipom mit Atrophie der Drüse kann Diabetes vorhanden sein oder fehlen; in letzterem Falle sind noch Reste des Organs zwischen den Fettmassen aufzufinden.

Bei der Steinbildung, welche durch Verschluss des Duktus auf die Drüse einwirkt, bleiben meist, in Übereinstimmung mit den experimentellen Befunden nach Unterbindung der Ausführungsgänge, Teile der Drüse erhalten. Das Auftreten des Diabetes gewinnt dadurch den Charakter des Zufälligen. Dasselbe gilt von Geschwülsten, Krebsen, Abscessen und Cysten, welche den Duktus komprimieren.

Es ergibt sich danach, dass, in Übereinstimmung mit den Resultaten der Experimente, der vollständigen Zerstörung des Pankreas auch beim Menschen Diabetes folgt, während nach teilweiser Zerstörung der Diabetes auftreten, aber auch fehlen kann. Von Wichtigkeit ist, dass der Zerstörung des Pankreas keine bestimmte Form des Diabetes entspricht.

Was die Art der Erkrankungen betrifft, so finden sich beim Diabetes: akute Entzündungen, Nekrosen, Verstopfung des Ganges, Druckatrophie, Cystenbildung und spontane Atrophien: Alle diese Prozesse tragen den Charakter des Zufälligen an sich. Nur die genuine Granularatrophie des Pankreas, welche in das Gebiet der chronischen interstitiellen Entzündungen gehört, ist von vornherein mit einer Verminderung der positiven Funktion der Parenchymzellen verbunden.

Dieckhoff (82) berichtet zunächst über die von ihm ausgeführten genaueren mikroskopischen Untersuchungen in 19 Fällen von Erkrankungen des Pankreas, die an den pathologischen Instituten zu Zürich und Rostock

von Prof. Lubarsch seziert waren. Unter eingehender Berücksichtigung der Litteratur bespricht er dann die verschiedenen Formen der Pankreaserkrankungen, entsprechend der üblichen Reihenfolge.

Von den 19 von Dieckhoff untersuchten Fällen waren 7 mit Diabetes einhergegangen, 1 war während des Lebens nicht auf Diabetes untersucht, in 11 Fällen bestand kein Diabetes. Andere Fälle von Diabetes sind in dieser Zeit nicht seziert, so dass in allen sezierten Fällen von Diabetes pathologische Zustände am Pankreas bestanden.

An der Hand des vorliegenden Materials sucht Dieckhoff nun die Fragen zu beantworten:

1. Ist jeder Diabetes auf Pankreasveränderungen zurückzuführen? Diese Frage wird verneint mit Rücksicht auf das Vorkommen von Diabetes bei Läsionen des Zentralnervensystems. Doch wird darauf hingewiesen, dass mancher scheinbare Gehirndiabetes bei genauer Untersuchung eine Pankreaserkrankung erkennen lässt, wenn auch in anderen Fällen der Zusammenhang mit der Nervenläsion zweifellos ist. Das Fehlen von morphologischen Veränderungen am Pankreas lässt aber immer noch die Möglichkeit zu, dass schwere biochemische Veränderungen vorliegen; derartige funktionelle Störungen sind da anzunehmen, wo andere Ursachen des Diabetes, besonders Veränderungen am 4. Ventrikel, nicht zu finden sind.

2. Welcher Art sind die Pankreaserkrankungen, die Diabetes hervorbringen? Diffuse Erkrankungen eher als Heerderkrankungen, am häufigsten die einfache Atrophie. In einem Falle ist sogar beim Menschen nach Exstirpation des Pankreas ein tötlich verlaufener Diabetes beobachtet (Bull in New-York, zitiert bei Saundby).

Als ganz sichere Fälle von Pankreasdiabetes, in welcher nur ganz geringe Reste von der Pankreassubstanz übrig geblieben sind, stellt Dieckhoff aus der Litteratur und aus eigenen Beobachtungen 53 Fälle in tabellarischer Anordnung zusammen. Darunter findet sich:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Pankreatitis akuta | in 5 | Fällen | | = 10 pCt. |
| Pankreatitis chronica | „ 15 | „ | (+ 4?) | = 36 „ |
| Carcinom | „ 4 | „ | | = 7 „ |
| Degenerative Atrophie, Lipomatosis | „ 21 | „ | | = 40 „ |
| Cysten | „ 4 | „ | | = 7 „ |
| | 53 Fälle | | | 100 pCt. |

3. Wie sind die Fälle von Pankreaserkrankungen ohne Diabetes zu erklären? Geringfügige Veränderungen oder zirkumskripte Erkrankungen brauchen, entsprechend den Ergebnissen der Experimente, nicht zum Diabetes zu führen. Auch bei erheblichen diffusen Veränderungen am Pankreas kann das Ausbleiben des Diabetes daran liegen, dass noch ge-

nug sezernierende Substanz übrig geblieben ist. Die Beurteilung dieses Umstandes ist selbst bei mikroskopischer Untersuchung sehr schwierig. Für die Annahme, dass die hier in Betracht kommende spezifische Funktion in besonderen Zellen — in den interlobulären Zellhaufen — lokalisiert sein könnte, hat Dieckhoff keine Anhaltspunkte gewonnen. Diese Zellen waren in einigen Fällen ohne Diabetes zu Grunde gegangen und blieben in anderen Fällen erhalten, in welchen ein Diabetes bestanden hatte. Am schwierigsten zu erklären sind die Fälle, in welchen bei fehlendem Diabetes fast völlige Zerstörungen des Pankreas aufgefunden wurden. Dieckhoff stellt 9 derartige Fälle zusammen, darunter 3 eigene Beobachtungen. Auffallend war in allen diesen Fällen die Menge und Schwere der Komplikationen, welche wahrscheinlich, ebenso wie der perakute Verlauf bei Hämorrhagien und akuten Entzündungen des Pankreas, nach Analogie mit den Experimenten an Hunden, das Zustandekommen des Diabetes verhindert hatten.

In manchen Fällen, in welchen eine Krankheit des Pankreas längere Zeit ohne Diabetes besteht, dürfte man aber doch zu der Annahme gezwungen sein, dass die Beziehungen zwischen Pankreasveränderungen und Zuckerausscheidung beim Menschen nicht so einfache sind, wie beim Hunde. Jedenfalls können Veränderungen des Pankreas zu schweren Erkrankungen und zum Tode führen, ohne dass es zu einem ausgebildeten Diabetes kommt.

Die von Lancereaux vertretene Annahme, dass der Diabetes pankreaticus sich beim Menschen durch schweren und schnellen Verlauf auszeichne (Diabète maigre) glaubt Dieckhoff insofern bestätigen zu können, als die durchschnittliche Lebensdauer der von ihm zusammengestellten Fälle nur 20 Monate betrug. Doch finden sich auch einzelne Fälle mit langsamem Verlauf; so ein Fall der eigenen Beobachtung, welcher 11 Jahre dauerte.

---

Die vorliegenden pathologischen Beobachtungen reichen demnach bereits aus, um mit Sicherheit zu beweisen, dass der Bauchspeicheldrüse im Organismus des Menschen in bezug auf den Zuckerverbrauch eine ähnliche Funktion zukommt, wie im Organismus des Hundes, und dass der Fortfall oder die Störung dieser Funktion beim Menschen, wie im Experiment beim Hunde, die Ursache eines Diabetes mellitus werden kann.

In welchem Umfange indessen dieses ursächliche Moment thatsächlich in Betracht kommt, lässt sich einstweilen noch nicht entscheiden. Bemerkenswert ist, dass die Häufigkeit der positiven Befunde am Pankreas in neuerer Zeit erheblich zugenommen hat, seitdem den Veränderungen

dieses Organes bei Diabetikern ein erhöhtes Interesse zugewandt ist, so dass in den neueren Zusammenstellungen bereits in der Mehrzahl der Fälle von Diabetes die Annahme eines pankreatischen Ursprungs berechtigt erscheint. Berücksichtigt man die Schwierigkeiten, welche die Erkennung der feineren anatomischen Veränderungen gerade an diesem Organe noch bietet, sowie der Umstand, dass unzweifelhaft, wie an allen Organen, so auch hier erhebliche Störungen der Funktion ohne nachweisbare Veränderungen einhergehen können, so wird man geneigt sein, den Störungen der Pankreasfunktion eine noch viel grössere Bedeutung für die Pathogenese des Diabetes beizulegen.

Die Möglichkeit ist a priori unzweifelhaft zuzugeben, dass auch auf anderem Wege ein Diabetes mellitus beim Menschen entstehen kann. Dafür sprechen vor allem schon die experimentellen Beobachtungen über den Phloridzindiabetes. Andererseits aber ist zu betonen, dass, abgesehen von den verhältnissmässig seltenen Befunden am Zentralnervensystem, die anatomische Untersuchung aller übrigen Organe bei diabetischen Menschen bisher nur negative Resultate ergeben hat. Die Wirkung der Nervenläsionen können aber, wie Referent an anderer Stelle (2) hervorgehoben hat, nur indirekte sein; sie können sich nur auf die Organe erstrecken, welche bei dem Zuckerumsatz im Organismus thätig sind. Es liegt ein genügender Grund bis jetzt nicht vor, die Einheitlichkeit des Krankheitsbegriffes beim Diabetes mellitus aufzugeben. Die durch klinische Beobachtungen ermittelten Verschiedenheiten in den Ursachen und dem Verlaufe der einzelnen Diabetesfälle sind hierfür nicht ausreichend. Denn einmal können die verschiedensten Krankheitsursachen, Intoxikationen und Infektionen, Arteriosklerose, Gicht, Zirkulationsstörungen, Traumen, Erkältungen und was es sonst sei, zu einer Erkrankung eines und desselben Organes Veranlassung geben, und andererseits können die Verschiedenheiten des Krankheitsverlaufes sehr wohl auch durch die verschiedene Intensität und den verschiedenen Charakter der Erkrankung dieses Organes erklärt werden. So ist denn auch die Möglichkeit, dass in allen Fällen von Diabetes mellitus, welche diesen Namen verdienen, d. h. in welchen es sich um eine dauernde Zuckerausscheidung handelt, das Pankreas in irgend einer Weise beteiligt ist, so lange nicht vollkommen auszuschliessen, bis ein anderer Modus der Entstehung für diese Krankheit mit gleicher Sicherheit nachgewiesen sein wird, wie dieses für den Pankreasdiabetes bereits jetzt geschehen ist.

---

3.

# Störung der Nebennierenfunktion als Krankheitsursache (Morbus Addisonii).

Von

**F. Chvostek**, Wien.

---

## Litteratur.

1. Thompson, A study of Addisons diseases and of the adrenals. Amer. Journ. of the med. sciences 1893.
2. Auvray, Sitzungsber. d. anat. Gesellsch. in Paris, 21. Juli 1893, Centralbl. f. path. Anat. 1894.
3. Posselt, Bericht über fünf zur Obduktion gelangte Fälle von M. Addison. Wiener klin. Wochenschr. 1894, S. 630.
4. Ewald, Fall von akut tödlich verlaufender Tuberkulose der Nebenniere. Berliner klin. Wochenschr. 1893, S. 1150.
5. Raymond, La pigmentation dans la maladie d'Addison. Archive de Physiol. norm. et path. 1892, No. 3.
6. Cohn, Primäres Nebennierensarkom bei einem 9monatlichen Kinde. Berliner klin. Wochenschr. 1894, S. 266.
7. Lazarus, Berliner med. Gesellsch., 11. April 1894. — Berliner klin. Wochenschr. 1894, S. 498.
8. Neumann, Heilung eines Falles von Addison'scher Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1894, p. 105.
9. Zinnis, *Νόσος τοῦ Ἀδδισὸν παρὰ παιδὶ ἡλίαις τριῶν ἐτῶν. Θεραπεία αὐτῆς. Γαληνός. Ἀθῆναι* 1894, p. 305. — La méd. infant. Paris 1894, p. 266.
10. Goulon, Maladie bronzée chez une enfant de six ans, apparaisant à la fin d'une chorée grave. La méd. infant. Paris 1894, p. 507.
11. Liesching, Addison disease complic. with influenza. Brit. med. Journ. 1894, p. 965.
12. Lancereaux, Tuberc. des capsul surrenal. Annales de méd. sciènt. et pract. Paris 1894, p. 177.
13. Coleman, Tuberc. of the adrenal bodies unacompanied by bronzing. Med. Rec. N. Y. 1894, p. 552.
14. Bureau, Un cas de M. Addison. Gaz. méd. de Nantes 1893—1894, XII.
15. Olliver, Addisons disease and its treatment by suprarenal juice. Intern. Clinik. Philadelphia 1894.

16. Chauffard, Clinic lecture on the Addisonian intoxication. Med. Week. Pa. 1894, 85-87.
17. Kolisch und Pichler, Ein Fall von M. Addisoni mit Stoffwechselunters. Centralbl. f. klin. Medicin 1893, p. 249.
18. Dogiel, Die Nervenendigungen in den Nebennieren der Säugetiere. Archiv f. Anat. u. Physiol., anat. Abteil., 1894, S. 90.
19. Auld, A further report on the suprarenal gland, and the causation of Addisons diseases. Brit. med. Journ. 1894, p. 1017, 945.
20. Roger, Société de Biologie Paris, 27 Jan. 1894.
21. Pilliet, Pigmentation et hémorragies expériment. des caps. surrénal. Société de Biologie Paris, 3 Fevr. 1894. — Comptes rendus de Société de Biologie 1894.
22. Abelous, Des rapports de la fatigue avec les funct. des caps. surrénal. Archive de Physiol., V, p. 720.
23. Domenicis, Pourquoi l'exstirpation des caps. surrén. amène la mort chez animaux. Archive de Physiol. 1894, p. 810.
24. Thiroloix, Sitzung d. anat. Gesellsch. zu Paris 1394, 2. Febr.
25. Langlois, L'exstirpation des caps. surrén. Société de Biologie de Paris, 22. Avril 1893. — Le progr. méd. 1893, p. 343.
26. Carbone, Neurina e capsule surrenali. XI. intern. med. Congress, Rom 1894.
27. Pál, Nebennierenexstirpation bei Hunden. Wiener klin. Wochenschr. 1894, No. 48.
28. Berdach, Zur Pathologie der Nebenniere. Verhandl. d. Congresses f. Naturforscher u. Ärzte, Wien 1894.
29. Lubarsch, Beiträge zur Histologie der von Nebennierenkeimen ausgehenden Nierengeschwülste. Archiv f. path. Anatomie, 135. Bd., 1894, S. 149.
30. Manasse, Über die Beziehungen der Nebenniere zu den Venen und dem venösen Kreislauf. Archiv f. path. Anatomie, 135. Bd., 1894, p. 263.
31. Chassevent, Société de Biologie de Paris, 7 Juli 1893. — Progr. méd. 1893, p. 20.
32. Lupino, M. Addison. Il Morgangni, XXXV, No. 3.
33. Maragliano, Morbo di Addison. Riforma med. 1894, No. 280.
34. Dyson, A case of Addisons disease. Quarterly med. Journ. 1894, Vol. III.

Die zahlreichen im verflossenen Jahre erschienenen klinischen Mitteilungen über die in Rede stehende Erkrankung, sowie die zur Klärung der in Schwebe befindlichen Streitfragen vorgenommenen histologischen und experimentellen Untersuchungen bringen weder in bezug auf die Kasuistik besonders bemerkenswerte Details, noch geben sie irgend welche markante Gesichtspunkte, die für die Deutung des Addison'schen Symptomenkomplexes von maſsgebender Bedeutung wären. Als ein erfreulicher Fortschritt unserer Anschauungen über das Wesen der Erkrankung muss jedoch hervorgehoben werden, dass die bisher am wenigsten diskutierte und fundierte Auffassung der Addison'schen Erkrankung als einer Intoxikation durch abnorme oder mangelnde Funktion der Nebennieren, durch einige Arbeiten eine wesentliche Stütze erhielt und immer mehr und mehr an Geltung gewinnt.

Was zunächst die Kasuistik anbelangt, so wäre vor allem die Mitteilung Thompsons (1) zu erwähnen, der die Lewin'sche Zusammenstellung um weitere 73, darunter 6 eigene Fälle bereichert. Danach findet sich in etwa 80 % eine primäre oder sekundäre Tuberkulose der Nebennieren, in etwa 20 % eine anderweitige Erkrankung oder keine Veränderung derselben oder es ist das sympathische Geflecht allein erkrankt. Sind Veränderungen der Nebennieren vorhanden, so ist das sympathische Nervensystem immer mitbetroffen, sei es durch direkte Läsion, oder bei Mangel nachweisbarer Läsionen liegt eine Beeinträchtigung ihrer Funktion vor. Die Veränderungen der Nerven betreffen den Splanchnicus, das Semilunar- und Solar-Ganglion, den Plexus aorticus und bestehen in Atrophie, Degeneration, Quellung, Pigmentierung der Ganglienzellen, Hämorrhagien, käsiger und eitriger Entartung der Ganglien, Wucherung und Veränderungen der Gefässe, Degeneration der Achsenzylinder, Verdickung des Perineuriums. Fälle mit Veränderung der Nebennieren veröffentlichen Auvray (2) (1 Fall), Posselt (3) (5 Fälle), Ewald (4)(1 Fall) und Dyson (34) (1 Fall). In diesen Beobachtungen fand sich 8 mal Tuberkulose der Nebennieren und zwar waren die Veränderungen 7 mal beiderseitig, 1 mal einseitig (Posselt). Bezüglich des Falles Ewald, in dem intra vitam die Pigmentierung fehlte oder wenigstens nicht ausgesprochen vorhanden war, mag gleich vorweg angeführt werden, dass in dem Fehlen der Pigmentation allein kein zwingender Grund gesehen werden darf, denselben der Addison'schen Krankheit nicht zuzuzählen. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen stehen die Mitteilungen von Raymond (5), Cohn (6) und Lazarus (7). Bei ersterem fand sich in einem Falle von sonst ausgesprochenen Symptomen eine leukämische Lymphadenie, intakte Nebennieren und Sklerose des in Lymphdrüsen eingebetteten Plexus solaris. In den beiden letztangeführten Beobachtungen lag eine einseitige sarkomatöse Degeneration der Nebennieren ohne Symptome Addison'scher Erkrankung vor. Mit Reserve aufzunehmen wären die Mitteilungen zweier geheilter Fälle von Morbus Addisonii von Neumann(8) und Zinnis (9). In ersterem fehlen gastrische Symptome und Adynamie, in letzterem ist aus der mangelhaften Mitteilung kaum halbwegs sicher zu entnehmen, ob hier wirklich ein Fall von Addison'scher Krankheit vorgelegen.

Erwähnenswert erscheinen von gemachten anatomischen Befunden in den Fällen Posselts die Milzschwellung, die in zwei Fällen vorhandene auffallende Kleinheit und Blutleere der Schilddrüse, die einmal beobachtete Schwellung der Peyer'schen Plaques und Solitärfollikel, sowie der Befund eines Erweichungsherdes im Dorsalmarke in einer Beobachtung.

Auch die Frage nach dem Zustandekommen der Hautpigmentierung und deren Bedeutung für die Diagnose der Addison'schen Krankheit wurde in Erörterung gezogen. Als feststehend wird angenommen, dass

das Pigment wie bei anderweitigen Pigmentierungen der Haut in den tiefen Schichten des Rete Malpighi abgelagert ist. Während es jedoch nach einigen durch Wanderzellen zugeführt wird, die es auf bisher unbekannte Weise aus dem Blute aufnehmen, suchen andere die Ursache in nervösen Einflüssen, die bewirken, dass die Gefässe für Blutkörperchen durchgängiger werden und die Zellen des Coriums in den Stand setzen das Pigment aus den Blutkörperchen aufzunehmen (Nothnagel). Fleiner schliesst sich dieser letzteren Auffassung an und sieht in den Veränderungen der Spinalganglien und den durch sie gesetzten trophischen Störungen die Ursache der Pigmentierung. Diesen Anschauungen analog nimmt Raymond, um die neueren Arbeiten anzuführen, an, dass im Korium bestimmte Pigment erzeugende Zellen sind, die unter nervösen Einflüssen stehen und das Pigment der Epidermis zutragen. Durch Reizung des Bauchsympathikus wird auf reflektorischem Wege auf die der Pigmentbildung vorstehenden Zentren eingewirkt und so eine gesteigerte physiologische Produktion herbeigeführt. Bisher am wenigsten Beachtung fand die von Riehl ausgesprochene Annahme, dass die Pigmentierung bedingt wird durch um die Gefässe nachweisbaren Hämorrhagien infolge von Gefässerkrankungen. Sie erhält durch eine Beobachtung von Kolisch und Pichler (17) eine weitere Stütze, die in ihrem Falle kleine, vergängliche, meist punktförmige Hämorrhagien in der Mundschleimhaut beobachten konnten, für die eine traumatische Entstehung (Kauen, schlechte Zähne etc.) auszuschliessen war; die Epitheldecke über den Flecken war stets unversehrt.

Anlässlich der Demonstration des Falles von Ewald in der Berliner medizinischen Gesellschaft wurde von demselben die Frage berührt, ob man das Recht habe Fälle, bei welchen sonst das typische Krankheitsbild entwickelt ist, Veränderungen der Nebennieren sich finden und nur die Pigmentierung fehlt, der Addison'schen Krankheitsgruppe zuzuzählen. Weder Ewald noch Lewin sprechen sich nach der einen oder der anderen Richtung hin bestimmt aus. Lewin betont blos, dass die Pigmentierung ein Kardinalsymptom sei und sieht die Entartung der Nebennieren nicht als das wesentlichste Moment an; Pigmentierung und Nebennierenerkrankung stehen nicht im einfachen Verhältnisse von Ursache und Wirkung zu einander. Und doch kann über die Berechtigung einer derartigen Einreihung wohl kaum ein Zweifel bestehen. Es stimmen diese Fälle in ihrem klinischen Verhalten sonst so mit den typischen Fällen von Addison'scher Krankheit überein, dass schon aus diesem Grunde allein eine prinzipielle Trennung undurchführbar erscheint. Es mag zugegeben werden, dass die Pigmentierung als ein Kardinalsymptom angesehen werden muss. Doch andererseits genügt ja die Pigmentierung allein durchaus nicht zur Stellung der Diagnose eines Morbus Addisoni. Dann sehen wir ja auch an anderweitigen

Krankheitsbildern nicht immer eine dogmatische Konformität der Erscheinungen. So kann bei Tetanie eines oder das andere der Kardinalsymptome fehlen, ohne dass wir deshalb im Zweifel wären, den betreffenden Fall einzureihen, wir finden dieselbe Erscheinung beim Morbus Basedowii und sprechen von einer Form type und einer Forme fruste dieser Erkrankung, wir kennen Fälle von Paralysis agitans sine agitatione u. s. w. Es könnte das Fehlen der Pigmentierung in den angezogenen Fällen zunächst für eine gewisse Selbständigkeit der einzelnen Symptome sprechen, für die uns vorläufig eine genügende Erklärung fehlt, oder es kann der Prozess früher zum Ablauf kommen, bevor die Pigmentierung auftreten kann, wofür gerade der rasche Verlauf dieser Fälle sprechen würde, das Auftreten der Pigmentierung nur in einem bestimmten Stadium der Krankhsit erfolgen oder endlich es hängt das Auftreten derselben ab von uns vorläufig unbekannten Bedingungen. Es scheint die experimentelle Forschung in Übereinstimmung mit der klinischen Erfahrung doch immer mehr und mehr darzuthun, dass wir in den Störungen der Funktion der Nebennieren das wesentliche des Krankheitsprozesses zu suchen haben. Die Pigmentierung mag durch nervöse Einflüsse, vielleicht durch die Veränderungen der Spinalganglien oder durch Funktionsstörung irgend welcher sonstiger nervöser Apparate zustande kommen, die durch die Veränderungen der Nebenniere auf direktem oder indirektem Wege gesetzt werden können, aber nicht unbedingt gesetzt werden müssen.

Von histologischen Untersuchungen der Nebenniere wären hier die Arbeiten von Dogiel (18) und Auld (19) zu erwähnen. Ersterer findet in der Marksubstanz Drüsen- und Nervenzellen, von welchen die ersteren die Hauptmasse bilden, letztere dem sympathischen Nervensystem angehören; zwischen beiden besteht jedoch keine Verbindung. Auld findet in der reich vaskularisierten inneren Kortikalschichte stark pigmentierte Zellen, in denen er bei geeigneter Färbung alle Stadien der regressiven Metamorphose der roten Blutkörperchen nachweisen kann. Er nimmt an, dass diese in die von ihm als Phagocyten angesprochenen Zellen durch Chemotaxis hineingeschafft werden und dort zu Grunde gehen. In der äusseren Kortikalschicht (Zona glomerulosa) findet er mässig eosinopile Zellen, die sich mit Campecheholz stark färben. Die Acini sind mit Zellen meist ganz ausgefüllt, doch findet man unter Umständen das Lumen mit Sekret erfüllt. Es erinnert dem Bau nach diese Schichte an den vorderen Lappen der Gland. pituitaria. In der Markschicht sind 3 Zellarten zu unterscheiden: Die Drüsenzellen (schwach eosinophil), ferner eigentümliche vielverzweigte Elemente mit besonderem Färbevermögen, wahrscheinlich modifizierte Nervenzellen (nicht eosinophil) und endlich Ganglienzellen; beide letzere Elemente sind um starke Nervenfäden gesammelt, welche gerade durch den Kortex ziehen und im Maschenwerk zu sehen sind. Auf Grund

dieser seiner Untersuchungen gelangt er zu bestimmten Anschauungen über die Funktion der Nebenniere und ihrer einzelnen Schichten, die späterhin noch angeführt werden sollen.

Die Ergebnisse der Tierexperimente ergaben ebenfalls nicht vollständig übereinstimmende Resultate. Schon die nächstliegende Frage ob den Nebennieren irgendwelche lebenswichtige Funktion zufällt, erscheint verschieden beantwortet. Allerdings muss es auffallend erscheinen, dass die bei weitem grösste Anzahl der Experimentatoren der ursprünglich von Brown-Séquard vertretenen Anschauung, dass die Nebennieren lebenswichtige Organe sind, beipflichten. So finden wir neuerdings Abelous (22), Domenicis 23), Auld (19), Thiroloix (24), Langlois (25), Carbone (26) in den Reihen der Verfechter dieser Anschauung, während nur Pál (27) und Berdach (28) auf Grund gemeinsam ausgeführter Untersuchungen zu abweichenden Resultaten gelangen, die mit den Ergebnissen von Gratiolet, Philippeaux, Harley, Schiff, Nothnagel u. A. übereinstimmen würden. Pál und Berdach gelang es von 8 Versuchstieren eines durch längere Zeit (4 Monate 12 Tage) am Leben zu erhalten, obwohl wie die Autopsie ergab, beide Nebennieren vollständig entfernt waren. Sie glauben daher nicht, dass die Nebenniere, wenigstens beim Hunde, ein unbedingt lebenswichtiges Organ ist, geben jedoch zu, dass infolge der Exstirpation genannter Organe eine schwere Ernährungsstörung auftritt, welche aber das Tier überwinden kann. Wenn auch derartige vereinzelte glückliche Operationsresultate Bedenken gegen die absolute Giltigkeit der Brown-Séequard'sche Auffassung zu erregen berechtigt sind, so kann ihnen jedoch keine strikte Beweiskraft zugesprochen werden. Denn abgesehen von eventuellen Versuchsfehlern und dem gewiss berechtigten Einwande Tizzonis, dass das natürliche Ende des Versuches in solchen Fällen nicht abgewartet wurde, könnten eine Reihe anderer Momente, wie das eventuelle Vorhandensein versprengten Drüsengewebes, die Funktionsfähigkeit und Möglichkeit des Vikarierens anderweitiger entgiftender Organe in Betracht kommen, die uns wenigstens vorläufig mit einem endgiltigen Urteile vorsichtig zu sein gebieten. Das eine kann jedoch als fesstehend angenommen werden, dass die Entfernung der Nebenniere schwere Funktionsstörungen setzt.

Die neueren der Frage der Funktion der Nebenniere gewidetmeten Untersuchungen zeigen nun, dass wir diese Störungen in einem Wegfall der entgiftenden Eigenschaften dieser Organe zu suchen hätten, analog den Anschauungen über die Funktion der Schilddrüse. Am wenigsten bindend spricht sich Thiroloix aus. Er findet, dass bei Abtragung einer Nebenniere bei Tieren keine Störung auftritt, da die andere hypertophirt; Entfernung auch der zweiten führt den Tod des Tieres herbei, der durch Belassung eines geringen Restes verhindert werden kann, ja es sollen sogar

bei letzterem Vorgehen die Krankheitserscheinungen überhaupt ausbleiben. Er schliesst, dass die Nebennieren durch ihre zelligen Elemente die allgemeine Ernährung beherrschen. Präciser sprechen sich Abelous, Auld, Carbone und Lubarsch (29) aus. Nach ersterem fällt der Nebenniere die Aufgabe zu Ermüdungsstoffe des Organismus zu vernichten. Ein alkoholischer Extrakt von Muskeln von Tieren ohne Nebennieren, sowie tetanischer Froschmuskeln wirkt für Tiere ohne Nebennieren toxisch, für solche die diese Organe besitzen, nur vorübergehend schädlich. Analog wirkt das Blutserum operierter Tiere Tieren ohne Nebenniere injiciert, tödlich; durch Verabreichung von Nebennierenextrakt wird die toxische Wirkung des Blutserums deutlich vermindert. Zu übereinstimmenden Resultaten gelangt auch Langlois. Auld und Lubarsch gelangen auf Grund von Tierexperimenten und histologischer Untersuchungen zu ähnlichen Anschungen über die Funktion der Gland. suprarenales. Auld nimmt an, dass den pigmentirten Zellen der inneren Kortikalschicht die Aufgabe zufällt, gewisse Erythrocyten zu zerstören; sie zerstören und absorbieren das Stroma wahrscheinlich durch ein Ferment und bilden Pigment. Das so gereinigte Blut erfährt in der Markschicht weitere Veränderungen durch Umwandlung anderer Stoffe, wofür der Umstand spricht, dass das Blut nach der Durchströmung der Medullaris stärkere arterielle Beschaffenheit zeigt. Die äussere Kortikalschicht funktionirt sekretorisch und dient das aus ihr durch die Lymphbahnen abgeführte Sekret zur Verbesserung mancher Schäden im Organismus. Er fasst das Organ als ein exkretorisches und depuratives auf und nimmt an, dass es Stoffwechselprodukte, welche den Ptomaïnen angehören, zerstört und zweitens einen Stoff produziert, der zur Blutbildung unumgänglich nötig ist. Ihre Zerstörung führt einerseits zu einer Autointoxikation, andererseits zu einer Störung des Chemismus im Blute, die schwere Schädigungen des Nervensystems und des Verdauungstractus zur Folge haben.

Für diese schon früher von Ecker, Meckel, Arnold ausgesprochenen Auffassung der Nebennieren als Blutdrüsen spricht auch der Befund von Chássevent und Langlois (31), dass das Blut der Venen der Nebennieren mehr arterielle Beschaffenheit zeigt, woraus sie schliessen, dass die Nebennieren, wie andere in permanenter Funktion befindlichen Drüsen einen Überschuss an arteriellem Blute erhalten. Nach Lubarsch wandeln die Nebennierenzellen die ihnen aus dem Blute zugeführten Stoffe zu einer eigentümlichen, in der Glykogenbildung ihren Höhepunkt erreichenden Eiweissmodifikation um, wodurch aus dem Körper Material ausgeschaltet wird, welches an anderen Stellen zur Pigmentbildung benutzt werden könnte und für den Organismus schädliche Wirkung besitzt. Carbone schliesst sich den Anschauungen von Albanese und Marino-

Zucco an. Er findet bei Versuchen, die er mit Neurin ausführt, dass Dosen, die bei Hunden mit Nebennieren keine Schädigung setzen, bei solchen dieser Organe beraubten, bereits toxisch wirken. Nachdem im Harne beider nur geringe Quantitäten der injicierten Substanz ausgeschieden werden, kann es sich nicht um eine raschere Ausscheidung, sondern um eine Umwandlung resp. Entgiftung der injicierten Substanz durch die Nebenniere handeln.

Zu einer abweichenden Auffassung über die Funktion der Nebennieren gelangt Domenicis. Die von ihm operierten Tiere gehen rasch, oft schon während der Operation zu Grunde; durchschneidet er dagegen das Rückenmark oder giebt er vorher Atropin, so gehen sie allerdings auch zu Grunde, aber sie sollen nach der Operation munterer sein und der Tod soll erst einige Stunden später eintreten. Daraus glaubt er nun schliessen zu können, dass die Tiere nicht durch Autointoxication zu Grunde gehen, sondern durch nervösen Shock. Er sieht in den Nebennieren nervöse Ganglien, welcher Auffassung seiner Meinung nach, die histologische Struktur entsprechen würde. Gegen die Versuche von Jacobj, der in den Nebennieren Hemmungcentren für die Darmbewegung sieht, eine Annahme, die die bei Addison'schen Krankheit zu beobachtenden Erscheinungen von Seite des Darmtractus ungezwungen zu erklären imstande wäre, wenden sich Pàl und Berdach. Der eine diesen Untersuchern überlebende Hund hatte keine Diarrhöen, woraus sie schliessen, dass die Entfernung der Nebennieren nicht von Erscheinungen begleitet ist, welche auf einen Ausfall des Hemmungszentrums des Darmes einen Schluss zu ziehen, erlauben würden.

Von sonstigen Annahmen über die Funktion der Nebenniere käme noch die Anschauung in Betracht, dass denselben ein die Temperatur regelnder Einfluss zukommt. Für diese letztere Hypothese führt Berdach ausser einer Beobachtung am Krankenbette die subnormalen nach der Exstirpation der Organe auftretenden Körpertemperatur der Versuchtiere an; die niedrigste beobachtete Temperatur betrug in einem Falle 26,2 ° C.

Entsprechend diesen Anschauungen über die Funktion der Nebenniere differieren auch die Anschauungen über das Wesen der Addisonschen Krankheit. Es können heute wohl nur mehr zwei Hypothesen in Diskussion gezogen werden: die eine sucht das Wesen der Erkrankung in Veränderungen der Nebenniere, die andere in Veränderungen des sympathischen Nervensystems. Als gewichtige gegen erstere Auffassung sprechende Momente wurden bisher immer jene Fälle angeführt, bei welchen die Nebennieren scheinbar unverändert angetroffen wurden, oder solche, bei denen die Nebennieren vollständig fehlten, oder eine anderwärtige als tuberkulöse Erkrankung derselben vorhanden war und der Addisonsche Symptomenkomplex fehlte. Allen diesen Momenten kann jedoch keine

Beweiskraft zugesprochen werden. Durch die Annahme, dass der Nebenniere eine entgiftende Funktion zufällt, deren Berechtigung nunmehr wohl wird zugegeben werden müssen, wird eine Anzahl dieser Argumente hinfällig. Der angeborne Mangel der Organe kann dann wohl nicht mehr als Beweisgrund angeführt werden, denn die Pathologie zeigt, dass der Organismus über eine Reihe von Reserveorganen verfügt, die geeigneten Momentes vikarierend eintreten, die bei angeborenem Mangel von Hause aus die Rolle der fehlenden Organe übernehmen. Auch das scheinbare Intaktsein der Drüsen muss mit gewisser Reserve aufgefasst werden, denn die Drüse kann äusserlich wenig verändert und doch in ihrer Funktion schwer geschädigt sein. Endlich spielt die Art der Erkrankung eines Organes, worauf ja auch die neueren Erfahrungen bei anderweitigen Erkrankungen hinweisen (Pankreas, Diabetes), ein Umstand, den auch Lubarsch betont, gewiss eine Rolle. Die tuberkulöse Veränderung des Organes scheint eben die Funktion am meisten zu schädigen, es geht das Gewebe am vollständigsten zu Grunde, während primäre anderweitige Erkrankungen derselben (Carcinom etc.) die Funktion nur beeinträchtigen können. Dafür sprechen auch anderweitige Erfahrungen der Pathologie. Maligne Tumoren der Leber metastasieren und die Metastasen haben noch die Fähigkeit Gallenfarbstoff zu produzieren. Müssen wir also den gegen diese Hypothesen angeführten Momenten mit gewisser Reserve begegnen, so ist diese Hypothese im Stande am ungezwungensten jene Fälle zu erklären, bei welchen die Krankheitserscheinungen das Bild einer Intoxikation (Coma, Delirien) bieten. Dementsprechend verdient diese neuerdings von Lupino, Auld, Carbone, Lubarsch vertretene Anschauung, nach welcher es sich um eine derartige Vergiftung des Körpers handelt, gewiss mehr Beachtung, auch wenn sie noch nicht als völlig erwiesen gelten kann, als die neuerdings von Thompson und Raymond verteidigte Sympathikushypothese, für die der Beweis zum mindesten ebensowenig erbracht erscheint, und die auch nicht durch jene Fälle, bei welchen Ganglien und Sympathikus unverändert angetroffen werden, gestützt werden könnte. Ob wir nun der Intoxikation des Körpers und deren Erscheinungen eine bestimmte Substanz wie Neurin (Lupino) zu Grunde legen wollen oder nicht, sind Details, die aufzuklären der weiteren Forschung überlassen bleiben muss.

So nimmt Auld nicht zerstörte Zersetzungsprodukte des Hämoglobin und Fehlen einer zur Blutbildung notwendigen Substanz an. Lupino nimmt eine oder mehrere unbekannte Substanzen an, die im Blute kreisend, das Nervensystem alterieren und so die Krankheitserscheinungen setzen; Carbone hält die Krankheit bedingt durch Neurin oder ähnliche Basen, vielleicht durch Verbindungen des Neurin mit Glycerinphosphorsäure, einer Substanz von grosser Giftigkeit.

---

B.

# Autointoxikationen als Krankheitsursache.

Vorbemerkungen von **O. Lubarsch**, Rostock.

Nachdem schon früher der Begriff der Autointoxikationen in der klinischen Medizin eine nicht unbedeutende Rolle gespielt hatte, ist in neuerer Zeit besonders durch Bouchard (Leçons sur les autointoxications, Paris 1887) und seine Schüler die Aufmerksamkeit wiederholt auf diesen Gegenstand gelenkt worden. Nach Bouchards Auffassung kommen Autointoxikationen dadurch zustande, dass schädliche Stoffwechselprodukte in den Geweben oder dem Blute sich ansammeln, was entweder durch eine Behinderung der Ausscheidung oder durch eine Steigerung der Produktion geschehen kann. Die Stoffe, die dabei in Betracht kommen, werden normalerweise durch den Darm oder Urin ausgeschieden, so dass man im besonderen von einer intestinalen, renalen und vesicalen Autointoxikation sprechen kann. Nach Armand Gautier (Ptomaines et leucomaines, Paris 1885, und Cours de Chimie, III, 1892) produzieren alle Zellen unter normalen Verhältnissen sowohl schädliche wie unschädliche als »Leukomaine« bezeichnete Stoffe, durch deren Anhäufung verschiedenartige Krankheiten hervorgerufen werden. Gautier, welcher 3 Gruppen von Leukomainen unterscheidet, führt als Haupteigenschaft ihre leichte Oxydierbarkeit an. Die durch ihre Retention hervorgerufenen Krankheiten sind bald chronischer, bald akuter Natur; hierhin sollen gehören die Gicht, Rheumatismus, manche Infektionskrankheiten, Urämie, Diabetes und eine ganze Reihe von Nervenkrankheiten. — Zum Beweise der Auffassung, dass die Leukomaine durch ihre Anhäufung die verschiedenen Autointoxikationen hervorbringen, hat Bouchard zuerst vergleichende Urinuntersuchungen angestellt, aus denen sich in der That ergeben hat, dass bei verschiedenen

Krankheiten der Harn grössere Giftigkeit besitzt als unter normalen Verhältnissen. Auf die weiteren Untersuchungen, durch welche gezeigt werden sollte, dass gerade die Leukomaine es sind, welche die Vermehrung der Giftigkeit des Harns hervorbringen, kann hier nicht näher eingegangen werden. Wenn Boinet und Silberet (Revue de Médecine, Janvier 1892) aus dem Harne von an Morbus Basedow leidenden Patienten drei Leukomaine dargestellt haben, durch deren Injektion bei Kaninchen Basedowsymptome hervorgebracht sein sollen, so bedürfen schon im einzelnen diese Angaben noch sehr der Bestätigung, würden aber auch im allgemeinen nicht genügen, um die Auffassung zu stützen, dass die Basedow'sche Krankheit durch eine Vergiftung mit Leukomainen erzeugt wird. Ebensowenig kann das vorläufig für den Diabetes und Morbus Addison zugegeben werden und deswegen sind diese Krankkeiten bereits im vorhergehenden besonders abgehandelt worden. Obgleich auch bei ihnen in gewisser Beziehung eine Autointoxikation vorliegt, so nehmen sie doch dadurch eine besondere Stellung ein, dass die Autointoxikation von der Veränderung oder dem Ausfall der Funktion eines besimmten Organes abhängig ist; dasselbe gilt auch von der Urämie und der Cholämie, deren besondere Symptome auch durch eine Autointoxikation hervorgebracht sind; die Autointoxikation selbst ist aber erst durch die Veränderung bestimmter Organe bedingt. Diese Formen der Autointoxikationen werden besonders und zusammenhängend von Prof. Kraus besprochen werden, während hier nur diejenigen Krankheiten Berücksichtigung finden können, bei denen ohne eine nachweisbare primäre Organveränderung die gesamte Erkrankung durch eine Vergiftung mit Stoffen hervorgebracht ist, welche im Körper selbst produziert werden. Es würden hier in betracht kommen: 1. einige Nervenkrankheiten, 2. die Pueperaleklampsie[1]), 3) die Gicht.

[1]) Die Eklampsie der Kinder, die zweifellos nicht selten durch eine Autointoxikation verursacht wird — besonders bei Verdauungsstörungen — soll hier nicht näher besprochen werden, da neue Beobachtungen nach dieser Richtung kaum vorliegen.

1.

# Durch Autointoxikation bedingte Nerven- und Geisteskrankheiten.

Von

**O. Lubarsch,** Rostock.

---

Litteratur.

1. Goldflam, Ueber eine eigentümliche Form von periodischer, familiärer, wahrscheinlich autointoxikatorischer Paralyse. Zeitschr. f. klin. Medicin, XIX, Supplementheft, 1891, S. 240.
2. Griffiths, Comptes rendus, Bd. 115, S. 667.
3. Pick, Zur Pathologie und Therapie der Autointoxikationen. Wiener klin. Wochenschr., Bd. V, No. 46. 1892.
4. Seglas, Des auto-intoxications dans les maladies mentales. Archive gén. de Médecine, Nov. 1893, p. 532.

Pick (3) und Séglas (4) bringen besonders Störungen des Verdauungstraktus mit Nerven- und Geisteskrankheiten in Verbindung. Pick fand namentlich bei Atonie des Magens zahlreiche neurasthenische Symptome, wie psychische Depression, Kopfschmerz, beschleunigte Herzaktion, Platzangst etc. Da die Erscheinungen mit Einleitung einer antiseptischen bezw. antifermentativen Therapie des Magenleidens schwanden, so schliesst Pick daraus, dass es sich um Autointoxikation vom Magen aus handelte. Séglas (4) macht den Versuch, die nicht unbedeutende Rolle, welche Störungen der Ernährung und des Verdauungskanals, sowie Infektionskrankheiten bekanntermafsen in der Ätiologie der Geisteskrankheiten spielen, auf Autointoxikationen zu beziehen. Einen Analogiebeweis sieht er darin, dass auch exogene Vergiftungen (z. B. Blei und Alkohol) zu den gleichen Formen der Geistesstörung führen, wie die Autointoxikationen, nämlich zur

Amentia. — Wenn auch das von Pick und Séglas herbeigezogene Material keineswegs sehr gross und beweisend ist, so muss doch der Versuch, manche vorübergehende Geisteskrankheiten und Neurasthenieen — die ja den Geisteskrankheiten sehr nahe stehen — auf greifbare Ursachen zurückzuführen, entschieden anerkannt und unterstützt werden. — Auch Goldflam (1) macht den Versuch, eine eigenartige Nervenaffektion auf Autointoxikation zurückzuführen. Es handelte sich um einen 17jährigen Jüngling, der an kurzen Anfällen allgemeiner Lähmung litt; die Anfälle dauerten meistens 2 Tage, kamen anfangs selten, später etwa wöchentlich 1mal; gewöhnlich trat zuerst abends eine Schwäche der Beine auf, am nächsten Morgen war bereits der ganze Körper mit Ausnahme des Kopfes gelähmt; Sensibilität war unverändert, Reflexe vermindert. Am Ende des Anfalls stellte sich starker Schweiss ein und die Motilität kam zuerst an den Armen, dann am Rumpf und den Beinen wieder. In der Familie der Mutter des Patienten litten noch 11 Mitglieder an der gleichen Krankheit; männliche und weibliche Personen wurden in gleicher Weise befallen, doch übersprang die Krankheit mitunter 1—2 Geschlechter; in der Regel begann sie im Alter von 15—20 Jahren. — Dass es sich um eine Autointoxikation handelte, sucht Goldflam dadurch zu beweisen, dass er einigen Kaninchen Harn des Patienten, der bald aus der Anfallszeit, bald aus der freien Zeit stammte, in die Venen spritzte; es ergab sich dabei, dass die Giftigkeit des Anfall-Harnes grösser war. — Mir scheint die Idee, hier eine Autointoxikation anzunehmen, etwas gewagt. Denn es würde dadurch 1. die Erblichkeit, 2. das periodische Auftreten, 3. der Beginn während der Pubertätszeit nicht erklärt werden, wenn man nicht etwa annehmen wollte, dass die Leukomaine von den Geschlechtszellen bereitet würden. Aber auch dann bliebe noch manches in dem Krankheitsbild unaufgeklärt, so dass es wohl noch zweifelhaft erscheinen muss, dass die Krankheitsursache in einer Autointoxikation bestand. — Ebenso muss es noch sehr dahin gestellt bleiben, ob manche Fälle von Epilepsie (ohne nachweisbare lokale Veränderungen) einer Autointoxikation ihr Dasein verdanken. Griffiths (2) hat zwar nachgewiesen, dass im Harne eines Epileptikers ein Leukomain vorkommt, das allgemeines Zittern, Erbrechen, Pupillenerweiterung und schliesslich Tod bei Hunden hervorruft; aber abgesehen davon, dass es sich um keinen konstanten Befund handelt, bleibt doch unentschieden, was hier Ursache und was Folge ist. — An und für sich wäre es ja allerdings nicht undenkbar, dass allgemeine Störungen des Stoffwechsels Ursache der Epilepsie sein können, aber das müsste im speziellen noch viel schärfer bewiesen werden. —

---

2.

# Die Puerperaleklampsie.

Von

**O. Lubarsch,** Rostock.

## Litteratur.

1. Alalykin, Zur Frage über die Veränderung der morphologischen Bestandteile des Blutes während verschiedener Zustände der Geburtsperiode Inaug.-Diss. Petersburg 1892.
2. Bar et Rénon, Examen bactériologique dans trois cas d'éclampsie. Société de Biologie compt. rend., X. Série, T. I, No. 13, 1894.
3. Barnes, Puerperal eclampsie. Brit. med. Journ., 7. Nov. 1891.
4. Bernheim, Essai d'un traitement rationel de l'éclampsie. La médecine moderne, No. 91, 1893.
5. Bidder, Über 455 Fälle von Eklampsie aus der St. Petersburger Gebäranstalt. Archiv f. Gynäkol., Bd. 44, 1893, S. 165.
6. Blanc, Contribution à l'étude de la pathogénie de l'albuminurie et de l'éclampsie chez la femme gravide. Lyon médicale, Bd. 21, 1889, S. 122.
7. Derselbe, Pathogénie de l'éclampsie. Archives de tocologie, Bd. 17, 1890, S. 774.
8. Doederlein, Zur Frage des „Eklampsiebacillus". Centralbl. f. Gynäkol., Bd. 17, No. 1, 1893.
9. Dührssen, Über die Behandlung der Eklampsie. Archiv f. Gynäkol., Bd. 42 u. 43, 1892.
10. Favre, Vorläufige Mitteilung über eine bakteriologisch-experimentelle Untersuchung zur Frage der Puerperaleklampsie. Virchows Archiv, Bd. 123, 1891, S. 376.
11. Derselbe, Die Ursache der Eklampsie eine Ptomainaemie etc. Virchows Archiv, Bd. 127, 1892, S. 33.
12. Fischer, Über die Schwangerschaftsniere und Schwangerschaftsnephritis. Archiv f. Gynäkol., Bd. 44, 1893, S. 218.
13. Gerdes, Über die Ätiologie der puerperalen Eklampsie. Münchener med. Wochenschr., Bd. 39, No. 22, 1892.
14. Derselbe, Zur Ätiologie der Puerperaleklampsie. Centralbl. f. Gynäkol., No. 20, 1892.
15. Derselbe, Über den Eklampsiebacillus und seine Beziehungen zur Pathogenese der puerperalen Eklampsie. Deutsche med. Wochenschr., Bd. 18, No. 26, 1892.

16. Gley, Société de Biologie de Paris, 12 Mars 1892. Semaine medicale, No. 14, 1892.
17. Goldberg, Beitrag zur Eklampsie auf Grund von 81 Fällen. Archiv f. Gynäkol., Bd. 41, S. 295, Bd. 43, S. 87, 1892.
18. Haegler, Zur Frage des „Eklampsiebacillus" Gerdes. Centralbl. f. Gynäkol., Bd. XVI. No. 51, 1892.
19. von Herff, Ein Beitrag zur Theorie der Eklampsie. Münchener med. Wochenschr., Bd. 38, No. 5, 1891.
20. Hergott, Sur la pathogénie de l'éclampsie puerpèrale. Le progrès médical, No. 27. 1892.
21. G. E. Hermann, Transactions of the obstetrical society in London for the year 1890. p. 17.
22. Hofmeister, Zur Charakteristik des „Eklampsiebacillus" Gerdes. Fortschr. der Med., Bd. X, No, 22 u. 23, 1892.
23. Jamieson B. Hurry, Fall von Erysipel mit nachfolgender Eklampsie. Transactions of the obstetrical society of London for the year 1890, p. 309.
24. Jürgens, Fettembolie und Metastase von Leberzellen bei Eklampsie und Delirium tremens. Tagbl. d. Naturforscherversamml. in Berlin 1886. Ferner: Berliner klin. Wochenschr. 1886.
25. Juizi, Sul un caso di Eclampsia puerperale etc. Bulletin delle scienze medicale di Bologna 1890.
25a. Jung, Zur Kenntnis der pathologischen Anatomie der Puerperaleklampsie. Inaug.-Diss. Leipzig 1894.
26. Kaltenbach, Zur Pathogenese der puerperalen Eklampsie. Centralbl. f. Gynäkol. 1892.
27. Klebs, Multiple Leberzellenthrombose. Ein Beitrag zur Entstehung schwerer Krankheitszustände in der Gravidität. Zieglers Beiträge, Bd. III, 1888, S. 1.
28. Derselbe, Allgem. Pathologie, Bd. II, 1889, S. 120 ff.
29. Kundrat, Zur Eklampsie der Primiparen. Wiener med. Presse, No. 3, 1892.
30. Leyden, Ueber die Schwangerschaftsniere. Zeitschr. f. klin. Medicin 1886.
31. Löhlein, Über Häufigkeit, Prognose und Behandlung der puerperalen Eklampsie. Gynäkologische Tagesfragen. Wiesbaden 1891.
32. Lubarsch, Über Eklampsie. Correspondenzbl. f. schweiz. Ärzte 1890.
33. Derselbe. Über die pathologische Anatomie und Pathogenese der Eklampsie. Correspondenzbl. des allgem. mecklenb. Ärztevereins, No. 142, 1892.
34. Derselbe, Zur Lehre von der Parenchymzellenembolie. Fortschr. der Med., Bd. XI, 1893, S. 805.
35. Nauwerk, Bacillen bei puerperaler Eklampsie. Sitzungsber. d. Vereins f. wissenschaftl. Heilkunde zu Königsberg, 28. Nov. 1892.
36. Olshausen. Über Eklampsie. Volkmanns Samml. klin. Vortr. Neue Folge No. 39, 1892.
37. Papillon et Audain, Eclampsie ictérique. Etude des lésions hépatiques. Bulletins de la société anatomique de Paris, T. VI. 1891. p. 353.
38. Pilliet, Nouv. archives d'obstétrique 1888 und Gazette hebdom. 1890.
39. Pilliet et Létienne, Nouv. archives d'obstétriques 1889.
40. Pilliet et Morel, Ebenda 1890.
41. Pilliet et Delansome, Bulletins de la société anatomique de Paris, Tome VI. Séance du 18 Mars 1892.
42. Prutz, Über das anatomische Verhalten der Leber bei der puerperalen Eklampsie. Dissertation. Königsberg 1892.
43. Derselbe, Über das anatomische Verhalten der Nieren bei der puerperalen Eklampsie. Zeitschr. f. Geburtsh., Bd. 23.

44. Rappin et Mornier, Sur l'examen bactériologique de quatre cas d'éclampsie puerpèrale, Société de Biologie, compt. rend., X. Série. T. I, No. 11.
45. Schmorl, Pathologisch-anatomische Befunde bei Eklampsie. Verhandl. der deutschen Gesellsch. f. Gynäkol. Leipzig 1892, S. 179.
46. Derselbe. Untersuchungen über Puerperaleklampsie. Verhandl. d. Gesellsch. deutscher Naturf. u. Ärzte zu Halle. 2. Teil, S. 155. Leipzig 1892.
47. Derselbe. Pathologisch-anatomische Untersuchungen über Puerperaleklampsie. Leipzig bei F. C. W. Vogel, 1893.
48. Tarnier et Chambrelent, De la toxicité du sérum sanguin chez les femmes atteintes d'éclampsie puerpèrale. Annales de gynécol., T. 38, 1892, p. 321.
49. Tietke, Über Eklampsie. Inaug.-Diss. Rostock 1894.
50. Wiedow, Zeitschr. f. Geburtsh., Bd. 14.

Seitdem im Jahre 1886 Jürgens (24) zuerst die Aufmerksamkeit auf hämorrhagische Leberveränderungen, die er konstant bei Eklampsie finden konnte, gelenkt hat und zugleich feststellte, dass in den Lungenkapillaren oft reichlich Leberzellenembolien nachweisbar sind, haben sich die Kenntnisse über die pathologische Anatomie der Eklampsie wesentlich vermehrt. Was zunächst die Leberveränderungen anbetrifft, die Jürgens geneigt war als Hepatitis haemorrhagica zu bezeichnen, so ist von Klebs (27, 28), Pilliet und seinen Mitarbeitern (38—41), Lubarsch (32—34), Schmorl (45—47), Prutz (42, 43), Gerdes (15), Papillon und Audain (37) ihr konstantes Vorkommen bestätigt worden. Wenn auch Schmorl (46) noch nicht so weit gehen will wie Pilliet und Anstand nimmt die Leberveränderungen mit Sicherheit als nie fehlende zu bezeichnen, weil das Beobachtungsmaterial noch zu klein wäre, so ist die Wahrscheinlichkeit hierfür doch gestiegen, nachdem zu den 2 Fällen von Klebs, den 22 von Pilliet und 17 von Schmorl, 9 von Prutz, 16 von mir, 2 von Gerdes und 1 von Papillon hinzugekommen ist, sodass jetzt im ganzen 69 Fälle von Eklampsie mit Leberveränderungen beobachtet sind. Die Leberveränderungen sind nun, wie aus den übereinstimmenden Schilderungen von mir (32, 33) und Schmorl (45, 46) hervorgeht, nicht entzündlicher Natur, sondern gehören in das Gebiet der hämorrhagischen und anämischen Nekrose hinein, wobei allerdings naturgemäss, namentlich bei den hämorrhagischen Infarktbildungen weisse Blutkörperchen mit austreten und eine Gerinnung der ausgetretenen Blutflüssigkeit stattfindet, sodass schöne Fibrinnetze (Pilliet, Schmorl, Lubarsch) nachweisbar sind. Nach meinen Untersuchungen kann man die Leberveränderungen in 3 Kategorien einteilen. 1. Solche Fälle, wo makroskopisch ausser Stauung und leichter Verfettung keine Veränderungen auffallen. Mikroskopisch finden sich immer unten näher zu erwähnende Veränderungen des Inhalts der Blutgefässe, meist auch kleine Nekrosen, stets starke Stauung. 2. Makroskopisch sind bereits deutliche Veränderungen vorhanden; an der Ober-

fläche der Leber erscheinen rote, marmoraderartig verzweigte Linien, die sich nicht an den Gefässverlauf halten, dazwischen kleine blassgelbe Stellen; ähnliches Bild auf dem Durchschnitt. Mikroskopisch, ausser den gleichen Veränderungen, wie bei 1. Blutungen und Nekrosen in wechselnder Anzahl und Lagerung. 3. Echte hämorrhagische und anämische Infarktbildung; keilförmige und blattartig gestaltete gelblich-weisse feste und trockene Herde mit rotem Hof; in diesen Fällen finden sich Gefässverstopfungen oft in sämtlichen Abschnitten des Gefässsystems der Leber; die anämischen bezw. gemischten Infarkte besitzen mitunter eine deutliche Infiltrationszone (Leukocytenansammlung); in allen 3 Kategorien findet man hier und da in den Gefässen deutlich Leukocytose und Austritt weisser Blutkörperchen in das interlobuläre Bindegewebe, doch stets nur geringfügig und in deutlichster Beziehung zu den nekrotischen oder hämorrhagischen Herden, so dass von einer primären Entzündung keine Rede sein kann. Zwei Punkte nehmen noch eine besondere Beachtung in Anspruch, das ist die Verfettung und der Ikterus in der Leber. Beide Prozesse werden durchaus nicht ausnahmslos in ihr gefunden; wenn sie zusammen vorkommen und dabei die Leber verkleinert ist, so kommen Bilder zustande, welche mit den Veränderungen bei der akuten gelben Leberatrophie grosse Ähnlichkeit haben, sodass sowohl Stumpf[1]) wie Klebs (28) geradezu von einer akuten Leberatrophie bei Eklampsie sprechen. Schmorl (46) hat schon die Vermutung ausgesprochen, dass es sich nicht um echte akute Leberatrophie, sondern um einen grobanatomisch allerdings sehr ähnlichen Prozess handelt, wobei die Ähnlichkeit teils durch die verfetteten, teils durch die nekrotisch-hämorrhagischen Partien hervorgebracht wird. Dass die Verfettung bei der Eklampsie zum Teil wenigstens und namentlich dann, wenn sie sehr ausgebreitet ist, durch eine protrahierte Chloroformnarkose hervorgebracht sein kann, möchte ich auch gegen den Widerspruch Eberths (Referat in d. Fortschritt. d. Med. 1892) aufrecht erhalten, da sie zwar auch bei nicht Chloroformierten vorkommt, aber in viel geringerem Mafse. —

Die Nierenveränderungen, welche seit langer Zeit im Vordergrunde des Interesses standen, werden in ihrer Bedeutung und Genese sehr verschieden beurteilt. Noch immer gibt es eine Reihe von Klinikern, welche die Ursache der Eklampsie in den Nierenveränderungen sehen, und selbst solche, welche geneigt sind die eklamptischen Anfälle als durch Autointoxikation hervorgebracht anzusehen, glauben, dass die toxischen Stoffe infolge verringerter Ausscheidung durch den Urin oder infolge von Nierenveränderungen zu Stande kommen. Andere wieder sind sogar geneigt anzunehmen, dass es spezifische Nierenveränderungen bei der Eklampsie gibt.

---

1) Verhandl. d. deutschen Gesellsch. f. Gynäkol. 1. Kongress. 1886.

Namentlich Leyden (30) hat die Ansicht vertreten, dass in hochgradigen Verfettungen der Glomerulusepithelien eine Besonderheit der Eklampsieniere zu sehen sei. Abgesehen davon, dass Virchow s. Z. nachgewiesen hat, dass es sich in den von Leyden demonstrierten Fällen um Fettembolie und nicht Glomerulusepithelverfettung handelte, muss die Leydensche Anschauung schon deswegen zurückgewiesen werden, weil die von ihm beschriebenen Verfettungen der Glomerulusepithelien 1. nur selten bei der Eklampsie vorkommen — Schmorl (46) hat sie nur ganz ausnahmsweise und überhaupt nur dann gefunden, wenn die Patienten längere Zeit chloroformiert worden waren, ich habe sie unter 16 Fällen nur 2mal gesehen, und 2. weil auch bei Nierenveränderungen aus anderen Ursachen Verfettung der Glomerulusepithelien auftritt. — Wenn ferner oft genug nur aus dem Vorhandensein von Eiweiss und Zylindern im Urin auf eine »Nephritis« geschlossen wird, so mögen dem gegenüber die Untersuchungen Fischers (12) angeführt werden, der bei Untersuchung des Harns von 183 Schwangeren feststellte, dass Formelemente (Leukocyten, granulierte Zylinder, rote Blutkörperchen) in 97,7 % aller Fälle vorkommen, dass in der Hälfte der Fälle Eiweiss im Urin nachweisbar war, sodass es sich geradezu um einen für die Gravidität physiologischen Zustand handelt. — Die neueren Untersuchungen haben nun übereinstimmend das Ergebnis gehabt, dass die Nierenveränderungen bei der Eklampsie 1. nur ganz ausnahmsweise entzündlicher Natur sind und 2. auch nur ausnahmsweise imstande sind, die Entstehung der Anfälle nach Analogie urämischer Krämpfe zu erklären. Darin stimmen sowohl Schmorl wie Prutz (43) und ich (33) überein, wenn auch im einzelnen die Befunde naturgemäss etwas abweichend sind. Wenn z. B. Prutz noch öfter von Nephritis spricht, wie Schmorl und ich, so liegt es daran, dass er noch eine parenchymatöse Nephritis im Sinne Virchows anzuerkennen scheint. Schmorl gibt geradezu an, nur 2mal ausgedehntere Infiltrate im interstitiellen Gewebe gefunden zu haben, welche durch die Anwesenheit von embolisch zugeführten Mikroorganismen ihre Erklärung fanden. Ich habe die Nierenveränderungen, ebenso wie die Leberveränderungen in 3 Kategorien eingeteilt. 1. Kategorie. Nieren blass, grau oder leicht gelblich gefärbt; mikroskopisch besteht leichte Fettentartung der gewundenen Kanälchen oder Coagulationsnekrose; mitunter Fettembolie in den Glomerulusschlingen oder auch Fettentartung von Glomerulusepithelien; in den Gefässen hyaline und Blutplättchen-Thromben; nirgends Entzündung. 2. Bereits mit blossem Auge treten deutliche Blutungen an der Oberfläche in wechselnder Anzahl hervor. In solchen Fällen besteht auch stets ausgedehntere Coagulationsnekrose der Epithelien; entzündliche Erscheinungen fehlen völlig; die Gefässverstopfungen stärker und ausgedehnter, wie bei der 1. Kategorie. 3. Infarktbildung kombiniert mit

Blutungen; mitunter die Nieren von anämischen Infarkten und Blutungen geradezu übersät, wobei dann natürlich auch Entzündungsherde in der Umgebung der kleinen Infarkte und Blutungen vorhanden sein müssen; wird die ganze Niere von kleinen Nekrosen und Blutungen gleichmässig eingenommen, so werden auch die entzündlichen Herde diffuser und es entsteht das Bild einer akuten hämorrhagischen Nephritis. — Natürlich findet man je nach dem Alter der erkrankten Personen und der Dauer der Erkrankung, Verödung von Glomerulis, starke Pigmentablagerung in der Marksubstanz, sowie hyaline Zylinder. — Wenn schon bei den Leberveränderungen eine Erklärung nur durch die Annahme von Zirkulationsstörungen möglich war, so ist das bei den Nierenveränderungen in noch viel höherem Maſse der Fall und es sei deswegen hier zunächst auf die Veränderungen des Zirkulationsapparates eingegangen. Wie oben erwähnt hat bereits Jürgens bei Eklampsie — aber auch bei einigen anderen Prozessen, z. B. dem Delirium tremens — das Vorkommen von Leberzellen im Blutgefässsystem, dem rechten Herzen und den Lungenkapillaren erwähnt, aber erst Klebs (27) hat die Alterationen des Blutes bei der Eklampsie genauer untersucht. Er beschreibt einerseits in den Organen Eklamptischer in verschiedenen Gefässabschnitten hyaline und Blutplättchenthromben, andererseits kam er zu der Überzeugung, dass die in die Blutbahn hineingelangten Leberzellen das Lungenkapillarsystem passieren können und deswegen auch in den Gefässen der Niere und Nebenniere, sowie den Pialvenen gefunden werden. Dass es sich bei den Klebs'schen Befunden z. T. um Artefakte gehandelt hat, ist von Schmorl nachgewiesen und von mir zugegeben worden. Beide haben wir aber die Befunde von Klebs nach der Richtung hin bestätigen und erweitern müssen, dass sich in der That in den Blutgefässen fast aller Organe verschiedenartige Thrombosen und Parenchymzellenembolien nachweisen lassen. Schmorl notierte neben hyalinen und Plättchenthromben in den Leberkapillaren und interlobulären Venen auch in 2 Fällen totale Pfortaderthrombose (gemischte Thromben), auch in den meisten anderen Organen (Niere, Lunge, Gehirn, Herz, Magen, Pankreas u. s. w.) fanden sich hyaline Thromben vor; Leberzellenembolien fanden sich ausser in Lebervenen und im rechten Herzen in Lungenarterien und Kapillaren, sowie in den Venen der Niere und des Gehirns vor. Ich habe sie ausserdem in Nieren- und Leberarterienästen angetroffen, wenn ein offenes Foramen ovale vorhanden war. Im übrigen habe auch ich und ebenso Prutz in fast allen untersuchten Organen die beschriebenen hyalinen und Plättchenthromben oft in sehr grosser Ausdehnung gefunden. Schmorl (47) hat dann weiter unsere Kenntnisse bereichert durch die Entdeckung der Placentarriesenzellenembolie; er wies sie unter 14 von 17 Fällen nach, während ich sie in 5 von 16 Fällen vermisst habe. Es handelt sich

um Embolien von grossen mehrkernigen Chorion- seltener Deciduariesenzellen, welche man sowohl in den Uterinvenen wie im rechten Herzen und den Lungenarterien und -Capillaren antrifft. — Da in allen den Organen, in denen die Gefässverstopfungen vorhanden sind, Nekrosen und Blutungen gefunden werden — auch im Herzen, dem Pankreas, Nebennieren, Magen und Gehirn — so liegt es wohl auf der Hand, dass die gefundenen Veränderungen der einzelnen Organe durch die Blutveränderungen bedingt sind. Das gleiche gilt auch von den Lungenveränderungen, wenn auch nicht in gleicher Ausdehnung. Ausnahmslos finden sich Blutungen, Oedem und Fettembolie; die Blutungen nehmen mitunter die Gestalt hämorrhagischer Infarkte an. Die Fettembolie, welche bald sehr gering, bald äusserst mächtig ist, wird nur ausnahmsweise durch die Verschleppung verfetteter Leberzellen hervorgebracht, wie Jürgens meinte. Sowohl Schmorl wie ich haben nicht selten ausgedehnte Fettembolie gefunden, wenn in der Leber gar keine Fettinfiltration bestand. In der Mehrzahl der Fälle bestand neben diesen Veränderungen noch eine hämorrhagische Bronchopneumonie, oft ohne Bakterienbefunde, doch haben sowohl Schmorl wie ich verschiedene Mikroben, meist Diplokokken in den entzündeten Lungen bei Eklampsie gefunden. — Endlich sind nach Schmorls und meinen Untersuchungen auch die Veränderungen im Gehirn und seinen Häuten mit einer gewissen Regelmässigkeit vorhanden; oft nur kleine Blutungen und Nekrosen, mitunter aber auch sehr umfangreiche, stets multipel. Fettembolie wird auch, aber doch nur ausnahmsweise beobachtet. — Neben den bereits beschriebenen Veränderungen des Blutes findet sich auch nicht selten, worauf schon Alalykin (1) aufmerksam gemacht hat, starke Leukocytose vor; ich habe sie auch in den inneren Organen, Leber, Niere und Lunge fast regelmässig, aber in verschiedener Intensität beobachtet.

Was endlich die Erkrankungen der Placenta anlangt, auf die schon Wiedow (50) aufmerksam gemacht hat und die Schmorl für sehr bedeutungsvoll hält, so bestehen sie teils in Nekrosen und Blutungen, teils in richtigen weissen Infarkten. Letztere sitzen ausschliesslich in der Placenta materna, während kleinere Nekrosen auch in den fötalen Zotten vorkommen; neben den grösseren Blutungen und Nekrosen besteht häufig eine Auflockerung und Desquamation des die Zotten überkleidenden Epithellagers, sodass die Placentarzellenembolien von hier aus den Ausgang genommen haben können. Freilich sind auch diese Veränderungen nicht spezifisch, da gleiche Veränderungen der Placenta auch ohne Eklampsie vorkommen. — Die auch für die Theorie der Eklampsie wichtige Frage, ob die beschriebenen Parenchymzellenembolien charakteristisch für die Eklampsie sind, war von Klebs inbezug auf die Leberzellen-, von Schmorl inbezug auf die Placentarzellenembolien bejaht worden. Meine Unter-

suchungen (33) haben jedoch gezeigt, dass die Leberzellenembolie sowohl traumatischer, wie toxisch-infektiöser Natur ist und überall dort vorkommt, wo bei vorhandenen Nekrosen und Blutungen der Leber eine Erhöhung des Gewebsdruckes eintritt; aber auch die Placentarzellenverschleppungen finden sich ohne Eklampsie z. B. bei Chorea gravidarum vor, sodass hierdurch der Schluss gerechtfertigt erscheint, dass in allen Fällen, in denen während der Geburt oder kurz vor oder nach derselben Krämpfe auftreten, Placentarzellen verschleppt werden können, sodass die Zellembolien nicht die Ursache der mit Krampfanfällen verbundenen Krankheiten, sondern die Folge derselben sind.

Ein weiterer Punkt, der in neuerer Zeit bei der Untersuchung Eklamptischer berücksichtigt worden ist, ist das Vorkommen von Spaltpilzen. Nachdem bereits Dolèris 1884 die Ansicht von der infektiösen Natur der Eklampsie vertreten hatte, hat zuerst Blanc (6, 7) den Versuch gemacht, pathogene Bakterien bei der Eklampsie nachzuweisen. Nachdem er zunächst im Urin Eklamptischer einen beweglichen kurzen Bazillus aufgefunden hatte, der bei Kaninchen Albuminurie und schwere Krankheitserscheinungen hervorbringen konnte, fand er die gleichen Bazillen angeblich auch im Blute von 2 Eklamptischen. Die Versuche sind bakteriologisch nicht einwandsfrei und haben nirgends Bestätigung gefunden mit Ausnahme von Rappin und Mornier (44), welche ihn 4 mal, 1 mal in der Leber und 3 mal im Urin Eklamptischer gefunden haben; obgleich er sich nach der Gram'schen Methode färbte, identifizierten sie ihn mit dem Bacterium coli commune. Dass dieser oder ein ähnlicher Mikroorganismus mal in der Leber und dem Urin Eklamptischer vorkommen kann, hat natürlich nichts auffallendes an sich; auch ich und wahrscheinlich auch Prutz haben einen zur Kolongruppe gehörigen Bazillus in der Leber 1 mal gefunden; doch hat es sich hier jedenfalls um postmortale Einwanderung aus dem Darme gehandelt. — Auch die Angaben von Favre (10, 11) sind wenig vertrauenserweckend. Er züchtete aus den weissen Infarkten in Placenten Eklamptischer 6 verschiedene Mikrokokken, welche bei Kaninchen nur dann Störungen des Wohlbefindens hervorbrachten, wenn vorher die Ureteren unterbunden oder gar eine oder beide Nieren exstipiert waren (!!) Er glaubt, dass alle diese Mikroben und vielleicht noch andere unter bestimmten Bedingungen Eklampsie erregen können und dass der Symptomenkomplex der Eklampsie als eine Ptomainämie zu betrachten sei, wobei eine durch die Stoffwechselprodukte von Bakterien erzeugte Nephritis die Hauptrolle spielt. Es ist kaum nötig, auf diese »Theorie« der Eklampsie näher einzugehen, weil sie in jeder Beziehung in der Luft schwebt und es ist nur bedauerlich, dass derartige kaum den Namen wissenschaftlicher Untersuchungen verdienende Arbeiten in Virchows Archiv Aufnahme finden

und von einem Gynäkologen wie Kaltenbach (26) kritiklos hingenommen werden konnten. Dass man aus den Placenten, die vorher die äusseren Geburtswege passiert haben, Mikroorganismen würde züchten können, lag ja auf der Hand; der Nachweis, dass sie in den weissen Infarkten vorhanden waren, der nur mikroskopisch hätte erbracht werden können, wurde verabsäumt, und über die Experimente und den Nachweis der »Nephritis« bei den Kaninchen braucht kaum ein Wort verloren zu werden. Ich möchte nur noch besonders konstatieren, dass man bei sorgfältigen Arbeiten, d. h. wenn man die Placenten erst mit Sublimat abspült, mit geglühtem Messer einschneidet und aus den nicht ganz oberflächlich gelegenen Partieen züchtet, die Placenten ebenso keimfrei finden kann, wie andere Organe. Ebensowenig wie die Untersuchungen Favres haben die von Gerdes (13—15) Anerkennung gefunden, welcher auf Grund der bakteriologischen Untersuchung zweier nach 24 bezw. 14 Stunden nach dem Tode zur Sektion gekommener Fälle, in deren Organen er einen Bazillus fand, welcher weisse Mäuse in 9—20 Stunden unter tonischen und klonischen Krämpfen tötete, den »unwiderruflichen Beweis« erbracht zu haben glaubte, dass wir die Eklampsie als eine Infektionskrankheit zu betrachten haben und dass »der Eklampsiebazillus« die alleinige Ursache der Eklampsie ist, ohne den es keine Eklampsie gäbe. Sehr bald ergaben die Nachprüfungen durch Nauwerk (35), Doederlein (8), Haegler (18) und Hofmeister (22), dass der Eklampsiebazillus wo anders als im pathologischen Institut zu Halle nicht vorzukommen scheint, und Hofmeister (22) wies vor allem durch eingehende und exakte Untersuchungen nach, dass der von Gerdes gezüchtete Bazillus nichts als eine der Hauser'sche Proteusarten ist, welchem sogar die Fähigkeit zukommt, stinkende Fäulnis zu erregen; zudem hatte er Gelegenheit gehabt, an derselben Kranken, die Gerdes später seziert hatte, während des Lebens Blut zu entnehmen und bakteriologisch zu untersuchen, was aber zu völlig negativen Ergebnissen geführt hatte. Auch die Befunde von Hergott (20), welcher zwar Blut, Placenta, Leber und Nieren 7 Eklamptischer steril fand, dagegen in 5 Fällen aus dem Urin Stäbchen in Reinkultur züchtete, sind wenig beweisend. Denn wenn auch diese Bazillen trächtigen Kaninchen gegenüber pathogen sein sollen und nach 2 Tagen Erscheinungen machen, die »an Eklampsie erinnern«, so ist dadurch doch keineswegs irgend ein Zusammenhang zwischen den Urinbazillen und der Eklampsie erwiesen; vielmehr lässt sich aus dem ausschliesslichen Nachweis des Bazillus im Urin das Gegenteil schliessen; denn wenn die krankmachenden Bazillen so vollständig aus dem Körper ausgeschieden würden, dass sie nirgends mehr als im Urin nachweisbar sind, wäre es unverständlich, wie sie die Erreger der Erkrankung sein können. Und auch die Hypothese Hergotts, dass durch die Anwesenheit der

Bazillen in den Nieren Toxine gebildet würden, welche durch ihre Wirkung auf die nervösen Centren Krämpfe auslösen, hat wenig Wahrscheinlichkeit für sich. Es hatten demnach auch diese Untersuchungen nur die Ansicht bestätigt, die ich bereits früher (32) ausgesprochen hatte, dass nämlich die bakteriologische Untersuchung, wenn sie frühzeitig genug nach dem Tode vorgenommen wird, stets negative Resultate liefert. Auch Doederlein, Nauwerk und Haegler waren zu dem gleichen Resultat gekommen, ebenso Schmorl und Bar et Rénon (2), welche 2 Fälle untersuchten. Ich selbst habe unter 16 Fällen die bakteriologisch untersucht wurden, nur 3mal positive Ergebnisse gehabt. 2mal als die Sektion im Sommer erst 24 Stunden p. m. gemacht werden konnte, wurden in der Leber durch Kultur und Mikroskop Bazillen (darunter bact. coli commune) und Kokken nachgewiesen. In einem 3. Falle, in dem frühzeitiger seziert wurde und wo in Milz, Lunge und Leber Streptokokken nachweisbar waren, handelte es sich um eine Komplikation mit septischer Endometritis. In ähnlicher Weise sind die Fälle von Haegler (18), wo bei vorhandener Herzklappenentzündung auch in den Nieren und der Peritonaälflüssigkeit der Diplococcus pneumon. Fraenkel aufgefunden wurde, und von Bar und Rénon (2) zu erklären, wo mikroskopisch in den Herzklappenvegetationen Staphylokokken vorhanden waren. Ob es sich in den 4 Fällen von Cornbernale und Crué, über die Gley (16) berichtet und wo während des Lebens im Blute Staphylokokken (aureus und albus) gefunden wurden, ebenfalls um Komplikationen gehandelt hat oder ob es sich um Verunreinigungen von der Haut aus handelte, kann nicht entschieden werden, da die Patientinnen am Leben blieben. Ebenso muss es noch in suspenso gelassen werden, ob in dem von Jamieson Hurry (23) berichteten Falle, in dem in Anschluss an ein Erysipel 19 Tage nach der Entbindung 26 eklamptische Anfälle auftraten, wirklich eine echte Puerperaleklampsie vorgelegen hat. Inwieweit diese und ähnliche Fälle für die Theorie der Eklampsie verwertbar sind, darüber soll unten näheres ausgeführt werden. Hier genüge die Feststellung, dass die unter allen Kautelen vorgenommene bakteriologische Untersuchung zahlreicher Eklampsiefälle stets ein negatives Ergebnis gehabt hat, falls nicht anderweitige Komplikationen vorhanden waren.

Bevor wir uns nun zur Theorie der Eklampsie wenden, ist es nötig, einige Punkte zu erörtern, die zunächst nur von klinischem Interesse sind, aber gerade auch für die Theorie der Krankheit nicht geringe Bedeutung besitzen. Was die Häufigkeit der Krankheit anbetrifft, so haben besonders die statistischen Untersuchungen Löhleins (31) einen gewissen Einblick darüber verschafft. Nach den sich über einen Zeitraum von 2 ½ Jahren erstreckenden Erfahrungen der meisten gynäkologischen Kliniken Deutsch-

lands und der Schweiz, kam auf 330 Geburten ein Fall von Eklampsie, wenn diejenigen Fälle abgerechnet werden, welche bereits wegen Eklampsie in die Klinik aufgenommen wurden. Damit stimmen auch die Angaben Tietkes (49) überein, der auf 395 Fälle einen Fall von Eklampsie berechnet. Doch wird allgmein zugegeben, dass diese Zahlen noch keine völlige Klarheit über die Häufigkeit der Eklampsie überhaupt geben. Die alte Beobachtung, dass die Eklampsie sehr überwiegend Erstgebärende befällt, konnte auch von den neueren Beobachtern bestätigt werden. Löhlein (31), der früher bei kleinerem Material einen Prozentsatz von 85,4 Erstgebärenden gefunden hatte, giebt jetzt 75% an, Olshausen (36) 74%, Tietke (49) 72%. nach Goldberg (17) waren Erstgebärende zirka 6 mal so häufig befallen wie Mehrgebärende. Auch darin besteht Übereinstimmung, dass bei Zwillingsschwangerschaft Eklampsie häufiger eintritt. Während unter gewöhnlichen Geburten nach Olshausen 1,25%, nach Goldberg 1,07% Zwillingsgeburten vorkommen, fand Olshausen bei Eklampsie 8%, Goldberg 4,9 %, Löhlein 5,2%, Tietke 8% Zwillingsgeburten, auch Bidder (5) betont die Häufigkeit der Zwillingsgeburten. Dass Schädellagen sehr viel häufiger sind wie andere, zeigen besonders die Fälle von Goldberg, der unter 81 Eklampsiefällen 79 mal, und von Tietke, der unter 22 Fällen 20 mal Schädellagen beobachtete, also unter 103 Fällen 99 mal = 96,2%. — Etwas verschieden sind die Zahlen über das Auftreten der Eklampsie während der Schwangerschaft, dem Geburtsakt und dem Wochenbett.

| | | Schwangerschaftseklampsie | Geburtseklampsie | Wochenbettseklampsie |
|---|---|---|---|---|
| Löhlein | fand . . | 31,69% | 44,72% | 23,69% |
| Goldberg | „ . . | 25,97% | 57,14% | 16,88% |
| Olshausen | „ . . | 30,00% | 56,00% | 14,00% |
| Tietke (Schatz) | „ . . | 44,00% | 44-00% | 12,00% |
| Lantos | „ . . | 9,44% | 73,58% | 16,98% |

Aus diesen Zahlen geht nur das mit Sicherheit hervor, dass die Eklampsie im Wochenbett bedeutend seltener auftritt, als während Schwangerschaft und Geburtsakt; und auch das scheint sicher zu sein, dass die Schwangerschaftseklampsie seltner ist, als die während des Geburtsaktes entstandene. Die gegenteilige Ansicht von Tietke ist wegen des geringen Materials von geringem Wert. — Von einzelnen Autoren, besonders von Tietke, der unter Schatz's Leitung arbeitete, wird Wert darauf gelegt, dass die Anfälle stets im Anschluss an Uteruskontraktionen auftreten. Die Graviditätseklampsie soll dann dadurch erklärt werden, dass nach Frommels Untersuchungen der schwangere Uterus in allen Stadien seines Wachstumes Kontraktionen ausführen kann. Bidder (5) ist dagegen entschieden der Meinung, dass die Eklampsie nicht von Wehen abhängig ist, sondern

sehr häufig auch ohne sie eintritt. Übereinstimmung herrscht dagegen wieder darüber, dass die Ausstossung des Kindes einen guten Einfluss auf den Verlauf der Eklampsie ausübt, so hörten nach Dührssen (9) unter 118 Fällen 105 mal, das heisst, in 89% die Anfälle sofort oder sehr rasch nach der Entleerung der Uterus auf. — Wenden wir uns nun zu den Theorieen über das Wesen der Eklampsie, so müssen wir folgende unterscheiden: 1. diejenigen, welche in ihr eine durch Störung der Nierenfunktion hervorgebrachte Intoxikation sehen, 2. die Theorieen, welche als Hauptursache Veränderungen des Zentralnervensystems annehmen, 3. die auf Veränderungen der Placenta rekurrierenden Theorieen, 4. die mechanischen Theorieen, 5. diejenigen Anschauungen, welche eine einheitliche Ätiologie der Eklampsie verneinen, als häufige Ursache aber eine Autointoxikation annehmen. ad 1. Wenn auch die früher in erster Linie vertretene Anschauung, dass die Ursache der Eklampsie stets eine Nierenentzündung ist, nicht mehr aufrecht erhalten wird, so sehen doch eine Anzahl Autoren den Angelpunkt der Eklampsie in Störungen der Nierenfunktion. Robert Barnes (3), welcher im Übrigen mit Recht hervorhebt, dass Eiweiss und Harncylinder oft genug auch im Harn Nicht-Eklamptischer vorkommen, glaubt doch, dass eine »Urinämia«, das heisst, eine Zurückhaltung von Harnbestandteilen im Blute mit zum Zustandekommen der Eklampsie beiträgt; ebenso sagt Olshausen (36), dass eine Eklampsie in einer Intoxikation besteht, bedingt durch eine in der Regel akut behinderte Funktion der Nieren. Dieses Funktionshemmnis rührt meist von einer akuten oder subakuten Veränderung des Nierenparenchyms her, während chronische oder interstitielle Nephritiden nur selten Ursache der gestörten Nierenfunktion sind; nur ausnahmsweise und nur unter besonders günstigen Bedingungen kann auch eine Compression des Ureters, Hydronephrose oder Veränderungen des Nierenparenchyms durch toxische Stoffe (Sublimat, Karbol) zur Beschränkung der Urinsekretion führen. In gewisser Beziehung würden hier auch die Anschauungen von Halbertsma und Kundrat (29) hingehören, welche aber erst unter 4 näher besprochen werden sollen. — Die Anschauungen von Barnes und Olshausen haben gegenüber den älteren Ansichten von Frerichs, welcher Eklampsie mit Urämie identifizierte und auf chronische Nierenentzündungen beziehen wollte, den Vorzug, dass sie die verschiedenartigsten Nierenveränderungen als Ursache annehmen und durchaus nicht nur entzündliche Prozesse postulieren; es gelingt ihnen dadurch in besserer Übereinstimmung mit den Ergebnissen der pathologischen Anatomie zu bleiben. Aber es giebt eine Reihe von Punkten, welche mit Gewichtigkeit gegen diese Auffassung sprechen, die Intoxikation stets von einer Störung der Nierenfunktion abzuleiten. Zunächst ist es auffällig, dass gerade in solchen Fällen, wo sehr schwere chronische

Veränderungen der Nieren vorliegen, die selbst bei nicht graviden Individuen zur urämischen Intoxikation führen könnten, Eklampsie ausbleiben kann. In dieser Beziehung sind namentlich einige von Hermann (21) mitgeteilte Fälle interessant, der bei schwerem Morbus Brigthii Eklampsie vermisste. Ferner ist es durchaus nicht möglich, einen Parallelismus zwischen der Schwere der Nierenveränderungen und der Schwere der Eklampsie nachzuweisen; vielmehr giebt es Fälle, wo auch bei subtilster mikroskopischer Untersuchung nur sehr geringfügige und einzelne Herde bildende Veränderungen gefunden werden, während der Verlauf der Eklampsie besonders foudroyant war. Die Hauptsache aber ist, dass sich fast ausnahmlos nachweisen lässt, dass die Nierenveränderungen an Gefässverstopfungen anschliessen und in ihrer Gesamtheit von ihnen abhängig sind; das ist natürlich am deutlichsten nachweisbar dort, wo die Nierenveränderungen wenig umfangreich sind; kann aber auch, wie oben näher ausgeführt, bei den Fällen schwerer Läsionen demonstrirt werden. Damit fällt natürlich die Möglichkeit fort, derartige Veränderungen, welche die Folge allgemeiner Zirkulationsstörungen sind, für die Entstehung der Eklampsie verantwortlich zu machen. — Freilich soll deswegen nicht geleugnet werden, dass auch durch Störungen der Nierensekretion Eklampsie hervorgerufen werden kann, aber es ist unmöglich, für alle Fälle oder auch nur für die Mehrzahl derselben die akuten Veränderungen des Nierenparenchyms verantwortlich zu machen, da sie vielmehr die Folgen der Eklampsie sind. — Nur die Annahme Bernheims (4) wäre hiermit zu vereinigen, der annimmt, dass die Eklampsie durch Anhäufung von Toxinen im Körper entsteht, und die Störung der Nierenfunktion nur die Bedeutung besitzt, dass infolge der mangelhaften Urinsekretion die gebildeten Toxine nicht mehr eliminirt werden können und der Krampfanfall stets eintritt, wenn das Blut mit Toxinen gesättigt ist. Würde man annehmen, dass durch die aus unbekannten Ursachen gebildeten Toxine die Zirkulationsstörungen veranlasst werden, welche zu der mehr oder weniger ausgeprägten Schädigung des Nierenparenchyms führen, so würden diese, mittelbar durch die Toxine herbeigeführten Veränderungen der Niere wenigstens die Bedeutung haben, dass sie eine Anhäufung der Toxine im Blute begünstigen. Aber auch diese Hypothese, welche mit den anatomischen Thatsachen einigermafseu in Übereinstimmung zu bringen wäre, erscheint zu eng, da man sich eine Anhäufung von Toxinen im Blute auch vorstellen kann, ohne wesentliche Behinderung der Nierensekretion. Zweifellos scheint ihr aber eine Bedeutung zuzukommen in den seltenen Fällen, wo eklamptische Anfälle an die Einführung von Giften anschliessen. Löhleins[1]) Fall, in dem nach Ausspülungen des Uterus mit 5 % Karbollösung am 15. Tage des Wochenbettes Eklampsie beobachtet wurde, sowie

[1]) Eklampsie im Spätwochenbett. Zeitschr. f. Geburtshilfe Bd. 8, 1882.

der von Olshausen, der zwei eklamptische Anfälle beobachtete, als er Sublimat (1 : 1000) zwischen Uterus und Eihäute gespritzt hatte, gehören hierher. —

ad 2. Hier wäre in erster Linie der alten Rosenstein'schen Theorie zu gedenken. Rosenstein nahm bekanntlich an, dass durch Hydrämie und Drucksteigerung im arteriellen System während der Wehen Anämie und Oedem des Gehirns entsteht, was Coma und Krämpfe zur Folge hat. Diese Theorie ist bekanntlich mit den Thatsachen nicht vereinbar; man findet nicht nur, wie Olshausen richtig hervorhebt, zahlreiche Fälle, wo keine Spur von Gehirnoedem vorhanden ist, sondern sehr häufig fehlt auch Anämie und das Gegenteil, Hyperämie, ist nachzuweisen. Ferner würde die Theorie nicht imstande sein, die Schwangerschafts- und Wochenbettseklampsie zu erklären, wo die Kontraktionen der Uterus doch viel zu gering sind, um einen nennenswerten Einfluss auf die Zirkulation im Gehirn ausüben zu können. — Eine andere Anschauung, die auch hauptsächlich auf Alterationen des Zentralnervensystems rekurriert, ist von von Herff (19) aufgestellt worden. Für ihn ist das Wesentliche eine eigentümliche Erregbarkeitsveränderung der psychomotorischen Grosshirnrinde bezw. subkortikalen Zentren. Diese »eklamptische Erregbarkeitsstufe« entwickelt sich während der Schwangerschaft auf der Basis einer besonderen Disposition, die teils angeboren — neuro- oder psychopatische Anlage —, teils erworben sein kann. Bei der erworbenen Disposition spielen Intoxikationen mit Uratgiften, Blei, Alkohol, ferner Infektionen die grösste Rolle; doch können auch die während der Schwangerschaft physiologischerweise auftretenden Veränderungen ausreichend sein. Meistens genügen sie allerdings nicht, sondern es müssen noch Hilfsmomente hinzukommen, die allerdings oft genug derartig sind, dass sie für sich allein zur Auslösung der Paroxysmen nicht ausreichen. — Gerade in dem letzten Satze liegt der Schwerpunkt der v. Herff'schen Theorie. Denn nur dann wird die Annahme einer besonderen Erregbarkeitsveränderung als Hauptursache der Eklampsie notwendig, wenn man die Auffassung vertritt, dass die bei der Eklampsie nachweisbaren sonstigen Veränderungen nicht genügen, um Krampfanfälle hervorzurufen; und sie unterscheidet sich von der auch von anderen Autoren (Dührssen, Tietke) zugelassenen Ansicht, ja gerade dadurch, dass sie eine besondere Erregbarkeit des Zentralnervensystems nicht als Hilfsmoment, sondern als wesentlichstes, ursächliches Moment ansieht. — Hiergegen sei an dieser Stelle nur angeführt, dass bis jetzt keineswegs nachgewiesen ist, dass Eklampsie gerade bei nervösen Frauen besonders häufig ist; schon der Umstand, dass sie in den wohlhabenderen Kreisen, die das grösste Kontingent nervöser Frauen stellen, keineswegs häufiger ist, als in den ärmeren, spricht dagegen. Ferner

ist noch viel weniger nachgewiesen, dass die von v. Herff nur als disponierende Momente angesehenen Schädlichkeiten an und für sich nie imstande sind, Koma und Konvulsionen hervorzurufen, sondern es kann nur das als bewiesen angesehen werden, dass sie nicht immer und ausnahmslos diesen Symptomenkomplex hervorrufen müssen. — Weiter kann man auch mit Recht einwenden, dass die v. Herff'sche Annahme ausser Stande ist, die pathologisch-anatomischen Befunde zu erklären; denn bei der Epilepsie, welche im wesentlichen in ähnlicher Weise erklärt wird, sind ähnliche Veränderungen und ganz besonders die schweren Zirkulationsstörungen nicht nachweisbar. Schmorl (47) hat diesen Grund auch gegen die Ansicht Osthoffs[1]) geltend gemacht, die sich in der Hauptsache mit der von v. Herff deckt. Nur suchte dieser die stärkere Erregbarkeit des Zentralnervensystems in einen direkten Zusammenhang mit dem Uterus zu bringen, wenn er annimmt, dass durch die Bewegungen des Uterus eine ungewohnt starke Innervation des Splanchnikus eintritt, die, sich auf die Vasokonstriktoren der Niere fortpflanzend, Anämie der Hirnrinde erzeugt oder in stürmischer Weise direkt auf das vasomotorische Zentrum in der Medulla oblongata einwirkt. —

ad 3. Dass der Symptomenkomplex der Eklampsie durch Resorption von Toxinen aus der Placenta zustande kommt, ist zuerst von A. Favre (10, 11) behauptet worden, wenn auch die zum Beweise angeführten Gründe äusserst fadenscheinige waren. Er stützte sich dabei wesentlich auf die bereits oben erwähnten Mikroorganismenbefunde in der Placenta Eklamptischer und einige sehr grobe Tierversuche. Er glaubt, dass infolge einer schon vor der Gravidität bestehenden Endometritis Mikroorganismen in die Placenta einwandern können, dort Veränderungen (weisse Infarkte) hervorrufen und durch Stoffwechselprodukte eine Nephritis erzeugen; ist hierdurch die Nierenfunktion beeinträchtigt, so können die giftigen Stoffe nicht in genügender Weise ausgeschieden werden und es tritt der Symptomenkomplex der Eklampsie ein. Zu dieser Ansicht gelangte er hauptsächlich dadurch, dass die von ihm gefundenen Mikroorganismen nur dann schwerere Schädigungen der Versuchstiere hervorriefen, wenn er vorher durch schwere Eingriffe die Nierenfunktion beeinträchtigt hatte (Ureterenunterbindung, Exstirpation einer oder beider (!) Nieren). Er bezeichnet deswegen die Eklampsie als eine von der Placenta ausgehende »Ptomainämie«. — In ähnlicher Weise hat auch Gerdes (13—15) die Wirkungsweise seines Bazillus erklären wollen. — Wenn man auch zugeben muss, dass an und für sich der Gedanke die Eklampsie durch Resorption von Giften aus

---

1) Beiträge zur Lehre von der Eklampsie und Urämie. Volkmanns Samml. klin. Vorträge, No. 266, 1886.

der Placenta zu erklären, a priori manches für sich hat, so bleibt es doch sehr beklagenswert, dass die so äusserst mangelhaft begründeten Ansichten Favres in Kaltenbach (26) und sogar Virchow Verteidiger fanden. Man muss den Ausführungen Schmorls durchaus beistimmen, der genau begründet, warum die theoretischen Auseinandersetzungen Favres völlig in der Luft schweben. Nachdem durch die zahlreichen, oben erwähnten Untersuchungen nachgewiesen ist, dass Mikroorganismen bei der Eklampsie so gut wie regelmässig vermisst werden, braucht Favres Theorie kaum weiter diskutiert zu werden. — Nun hat aber Schmorl selbst, allerdings in ganz anderer Begründung, die Hypothese aufgestellt, dass die Eklampsie auf einer Intoxikation mit gerinnungserregenden Stoffen beruht und dass diese Stoffe von der Placenta ausgehen. Zur Begründung weist er 1. darauf hin, dass die von ihm, Klebs und mir gefundenen, zweifellos als primäre Veränderungen aufzufassenden Gefässverstopfungen mit dem übereinstimmen, was wir bei Menschen und Tieren zu sehen bekommen, wenn gerinnungserregende Stoffe in die Blutbahn gelangen; 2. glaubt er die Ansicht von Klebs, dass die gerinnungserregenden Stoffe durch Zerfall der embolisierten Leberzellen entstehen, zurückweisen zu können, da die Leberzellenembolie ein von den Gefässverstopfungen und daran anscliessenden Leberblutungen abhängiger Vorgang sei; 3. weist er darauf hin, dass nach seinen, von mir und Jung (25a) bestätigten Untersuchungen regelmässig Placentarzellen bei der Eklampsie in die Blutbahn übergehen, welche, wie Tierversuche lehren, wenigstens in grösserer Menge, entschieden gerinnungserregend wirken. Es musste nur die Frage weiter erörtert werden, ob die gerinnungserregenden Stoffe aus den Zerfallsprodukten der in die Blutbahn eingetretenen Placentarzellen oder von abnormen infolge von Placentaerkrankungen gebildeten Stoffwechselprodukten stammen. Schmorl hält es für nicht gut möglich, eine sichere Entscheidung zu treffen, neigt aber mehr der zweitens Möglichkeit zu. Ich glaube ebenfalls, dass die erste Möglichkeit geringe Berücksichtigung verdient, weil nach Schmorls Versuchen und auch meinen eignen, nur bei Einführung sehr grosser Menge von Placentarzellen bei Kaninchen Blutgerinnungen sich ausbilden. Auch die von mir gefundene Thatsache, dass auch bei der Chorea gravidarum Placentarzellen in den Blutstrom übergehen, spricht gegen diese Annahme. Die zweite Möglichkeit stützt Schmorl hauptsächlich durch den Hinweis darauf, dass bei der Eklampsie regelmässig Placentaerkrankungen aufgefunden werden. Der Einwand, dass die gleichen Erkrankungen auch ohne Eklampsie gefunden werden, erscheint ihm wenig bedeutungsvoll, da es einmal auf die Menge der giftigen Stoffe und zweitens auf die Blutbeschaffenheit zur Zeit des Eindringens der Toxine ankommt. — Dagegen scheint ihm der Befund der gleichen Placenta- und sonstigen Verän-

derungen bei einem unter Krämpfen gestorbenen trächtigen Kaninchen für seine Auffassung zu sprechen. — Dass auch die wesentlichsten klinischen Erfahrungen hierdurch erklärt werden können, ja besser verständlich werden, wie bisher, darauf hat schon Kaltenbach hingewiesen und Schmorl betont mit Recht, dass seine Hypothese auch den Vorteil besitzt, die pathologisch-anatomischen Veränderungen von einem einheitlichen Gesichtspunkt aus zu betrachten. Ich kann mich der Hauptsache nach der Schmorl'schen Auffassung anschliessen, glaube aber, dass es zu weit gegangen wäre, die Autointoxikation, welche die Ursache der Eklampsie bildet, ausschliesslich von Veränderungen der Placenta abhängig zu machen. Ich habe wenigstens — wenn auch selten — Fälle von Eklampsie untersucht, in denen die Placenten, ausser einigen Verkalkungen, von Zotten und kleinen Blutungen, gar keine Veränderungen aufwiesen, sodass für diese Fälle wenigstens eine von der Placenta ausgehende Autointoxikation zum mindesten als unbewiesen betrachtet werden muss. Auch Schmorl neigt übrigens dazu, eine mehrfache Ätiologie der Eklampsie anzunehmen, wenn er zum Schluss betont, dass die Eklampsie ein rein symptomatischer Begriff wäre. —

ad 4. Hier wäre in erster Linie der Auffassung von Halbertsma und Kundrat zu gedenken, welche zwar die Entstehung der Krämpfe von Störungen der Nierenfunktion abhängig machen, aber diese Störungen der Nierensekretion auf durch die Gravidität verursachte mechanische Verhältnisse zurückführen. Halbertsma nimmt bekanntlich eine Abknickung des Ureters durch den Druck des schwangeren Uterus an, während Kundrat (29) noch besonders eine abnorm tiefe oder abnorm hohe Teilung der Bauchaorta als ursächliches Moment in Anspruch nimmt. Durch diese abnorme Teilung wird der einspringende Winkel zwischen Promontorium und Musk. psoas überbrückt und der Ureter kann nicht, wie dies normaler Weise der Fall ist, in diesen Winkel zurücktreten, wenn der Kopf ins Becken tritt; sobald die Kompression während der Durchtrittsperiode eine vollständige wird, erfolgt Eklampsie. Durch diese Thatsachen soll es sich auch erklären, warum die Eklampsie in 70—80 % aller Fälle Erstgebärende betrifft und nur bei Kopflagen vorkommt; denn gerade bei Erstgebärenden tritt der Kopf schon im achten Monat der Gravidität ins kleine Becken hinein. Für die Theorie von Halbertsma-Kundrat wird weiter angeführt, dass man relativ häufig bei Eklampsie Ureterendilatation findet; so giebt Löhlein (31) an, sie 8mal unter 32 Sektionen gefunden zu haben; Goldberg (17) steht ihr besonders deswegen sympathisch gegenüber, weil unter seinen 81 Fällen 79mal Kopflagen waren und auch Olshausen (36) und Dührssen (9) halten sie für

einige Fälle für brauchbar. Gegen die Theorie ist zunächst einzuwenden, dass eine Abknickung oder Dilatation der Ureteren nur selten gefunden wird. Ich habe nur 1 mal eine geringfügige doppelseitige Ureterendilatation bei Eklampsie gesehen, und darauf kommt es doch im wesentlichen an, dass die Verengerung doppelseitig ist, denn sonst könnte sie nicht urämische Anfälle machen. Wenn nun freilich auch eingewendet werden kann, dass die negativen Sektionsbefunde nichts beweisen, weil der Tot ja für gewöhnlich erst nach der Entleerung des Uterus eintritt, so müsste man doch bei einer so bedeutenden Verengerung der Ureteren, wie sie zum Zustandekommen von urämischen Anfällen nötig wäre, doch häufiger und deutlicher Residuen der Verengerung antreffen. Auch trifft es nicht zu, dass nur bei Kopflagen Eklampsie eintritt; so giebt Tietke z. B. nur 90 % Kopflagen an. Vor allem aber müsste doch immer noch etwas besonderes hinzukommen, damit eine oft überhaupt nur einseitige und wohl nie vollkommene Kompression des Ureters Krämpfe hervorrufen kann. Mir scheint daher die Halbertsma-Kundrat'sche Theorie auch in der beschränkten Ausdehnung, welche Olshausen, Goldberg u. a. ihr beilegen, wenig annehmbar, da sie weder durch anatomische Befunde genügend gestützt, noch allgemein pathologisch begründet ist.

Eine zweite Theorie, die auf mechanischen Verhältnissen fusst und einen engen Zusammenhang mit den neueren pathologisch-anatomischen Befunden anstrebt, ist von Klebs (28) allerdings etwas skizzenhaft aufgestellt worden. Indem er in den Mittelpunkt der Betrachtung die von ihm in der Leber und dem Inhalt der Blutgefässe gefundenen Veränderungen rückt, gelangt er zu folgender Hypothese: Der wachsende Uterus erhöht besonders bei Erstgebärenden, wo die Bauchdecken noch äusserst straff sind, erheblich den intraabdominellen Druck, wodurch zunächst eine Stauung in der Leber, schliesslich aber auch Blutungen erzeugt werden. Hierdurch gelangen Leberzellen in die Blutbahn, welche gerinnungserregend wirken und an den entferntesten Stellen, wo sie hin verschleppt werden, Blutplättchen- und hyaline Thrombose hervorrufen; erstreckt sich die Gefässverstopfung auch auf die Gefässe von Medulla oblongata und pons, so wird die hierdurch bewirkte Anämie zu dem Eintritt von Krämpfen führen. Durch die Krampfanfälle selbst werden aber von neuem Leberblutungen und Leberzellenembolien veranlasst, so dass gleichsam ein Circulus vitiosus entsteht, indem die Krämpfe selbst erneute Ursache zu neuen Krampfanfällen geben. Die Theorie ist unter gewissen Voraussetzungen entschieden in sich geschlossen und schwer angreifbar; sie erklärt, warum die Eklampsie so häufig bei Primiparen ist, warum bei ihr Zwillingsschwangerschaft öfter gefunden wird, wie sonst (Erhöhung des intraabdominalen Druckes durch vermehrte Ausdehnung des Uterus), ferner auch, warum die

palliative Behandlung der Anfälle, sowie die rasche Entleerung des Uterus so günstig wirken. Aber gewisse Voraussetzungen der Theorie sind leider nicht zutreffend. Zunächst ist es sehr unwahrscheinlich, dass in einem so weichen und leicht ausweichenden Organ, wie die Leber, lediglich durch Erhöhung des intraabdominellen Druckes Blutungen entstehen können. Direkt dagegen spricht, dass ich bei hochgradigstem Accites und den Raum stark beengenden Tumoren niemals ähnliche Veränderungen in der Leber gefunden habe, wie bei Eklampsie. Weiter hat Schmorl (47) darauf hingewiesen, dass die Leberveränderungen nicht Ursache der Thrombenbildung, sondern Folge derselben sind. Das geht namentlich auch daraus hervor, dass bei anderen mit Konvulsionen einhergehenden, aber ohne Gefässverstopfungen verlaufenden Krankheiten keine solche Veränderungen in der Leber beobachtet werden, wie bei der Eklampsie. Auch könnten, wie Schmorl mit Recht bemerkt, die durch die Erhöhung des intraabdominellen Druckes entstandenen Veränderungen doch höchstens in oberflächlichen Blutungen bestehen. Ferner habe ich (34) nachgewiesen, dass die Leberzellenembolie ein verhältnismässig häufiger Vorgang ist, der trotz damit verbundener Gefässverstopfungen, nicht zu Krampfanfällen führt, und dass sie auch sekundär leicht entsteht, wenn namentlich während der Gravidität und dem Puerperium Krampfanfälle eintreten. Endlich müssten nach der Klebs'schen Theorie die Leberveränderungen um so ausgedehnter sein, je grösser die Zahl der Anfälle, was nicht der Fall ist. Vor allem aber ist es unmöglich, die eklamptischen Krämpfe von den Gefässverstopfungen in der Medulla oblongata, nach Art der anämischen Krämpfe in den Kussmaul-Tenner'schen Versuchen, abhängig zu machen. Wie ich schon früher (33) hervorgehoben habe, sind die Verstopfungen oft äusserst geringfügig, während die anämischen Krämpfe doch erst nach Unterbindung sämtlicher Vertebralarterien eintreten; häufig genug tritt überhaupt durch die Verlegung weniger Kapillaren in der Medulla oblongata keine irgendwie nennenswerte Anämie ein. Alle diese Gründe sind gegen die Klebs'sche Hypothese entscheidend.

ad 5. Hier gehören alle diejenigen Anschauungen hin, welche in der Eklampsie eine Autointoxikation sehen, die durch verschiedene Faktoren bedingt sein kann. Dass in der That eine Vergiftung des Organismus vorliegt, geht besonders auch aus den Untersuchungen von Tarnier und Chamberlent (48) hervor. Nachdem schon früher Bouchard nachgewiesen hatte, dass der Urin Eklamptischer auf Kaninchen weniger toxisch wirkt, als normaler Urin, führten Tarnier und Chamberlent in 6 Fällen den Nachweis, dass die Giftigkeit des Blutes zu- und die des Urins in der Eklampsie abnimmt. Während die Menge normalen Blutes,

die zur Herbeiführung des Todes eines Kaninchens nötig ist, 10 ccm pro kg Tier beträgt, genügten vom Urin Eklamptischer 3,5—4 ccm; Befunde, die im wesentlichen von Bar und Rénon (2) bestätigt werden konnten. Auch Juizi (25) nimmt eine Autointoxikation an, die er allerdings hauptsächlich auf eine ältere zur Bindegewebshyperplasie in Leber und Niere führende »rheumatische« Affektion beziehen will. Infolge dieser Bindegewebswucherung soll die Ausscheidung der Produkte des natürlichen Stoffwechsels behindert sein und eine allmähliche Anhäufung derselben und der Extraktivstoffe in den Organen stattfinden, wodurch dann bei Eintritt der Gravidität eine chronische parenchymatöse Entzündung veranlasst wird. In solchem Zustand soll dann die Blutdrucksveränderung während der Geburt genügen, um die Gefässe zu schädigen und Thrombose hervorzubringen. Dührssen nimmt an, dass es sich meistens um eine Intoxikation des Blutes handelt — Eklampsia hämatogenes, — die durch Retention von Kreatin und Kreatinin bei Schwangerschaftsnephritis, selten bei wirklicher Nephritis, bei Stauungshyperämie der Niere, bei Harnstauung durch Druck auf die Ureteren etc. erzeugt wird. Doch glaubt er, dass auch Bakterien oder ihre Stoffwechselprodukte durch Intoxikation Eklampsie hervorrufen können. Daneben nimmt er auch noch eine Eklampsia reflektoria an, die allerdings nur selten vorkommen soll. Sie kann eintreten durch Reizung sensibler Nerven oder bei psychicher Erregung — entweder wenn die Reize abnorm stark sind, z. B. bei sehr starker Ausdehnung des Uterus, oder bei gesteigerter Erregbarkeit der Krampfzentren, wie es bei nervösen Individuen, sehr jungen oder sehr alten Erstgebärenden der Fall ist. Auch Tietke, welcher ebenfalls zu den Eklektikern gehört, hält das Vorkommen einer reflektorisch durch Nervenreiz vom Uterus ausgelösten Eklampsie für erwiesen. Ich selbst habe mich auch schon früher bestimmt dahin erklärt, dass trotz einer gewissen Gleichartigkeit der pathologisch-anatomischen Befunde der Symptomenkomplex der Eklampsie durch verschiedene Ursachen hervorgebracht werden kann. Die Gleichartigkeit der anatomischen Befunde wird nach meiner Meinung trotz der verschiedenen ätiologischen Faktoren dadurch bewirkt, dass 1. die verschiedenen ätiologischen Faktoren darin übereinstimmen, dass sie gerinnungserregend in der Blutbahn wirken und 2. ein grosser Teil der pathologisch-anatomischen Veränderungen eine Folge der Krampfanfälle ist. Unter den ätiologischen Faktoren nehmen nach meiner Meinung die erste Stelle ein: die placentare Autointoxikation; in zweiter Linie folgt die renale Autointoxikation und 3. scheinen auch Mikroorganismen eine Bedeutung zu besitzen. Freilich nicht in dem Sinne, dass es einen »Bacillus eclampsiae« gäbe, wohl aber in dem Sinne, dass durch Bakterien hervorgerufene Veränderungen der Genitalorgane oder anderer

Organe während der Gravidität, des Geburtsakts oder des Wochenbetts bei dazu disponierten Individuen Krampfanfälle auslösen können. Dafür sprechen ausser einem von mir angeführten Fall und einem zweifelhaften von Jamieson B. Hurry (23) auch die Beobachtungen von Bar und Rénon (2), welche in einem Falle zu der Überzeugung kamen, dass es sich um eine Allgemeininfektion und dadurch hervorgerufene Intoxikation gehandelt habe. Als Analogiebeweis möchte ich noch anführen, dass die eklamptischen Anfälle der Säuglinge relativ häufig bei Infektionskrankheiten auftreten, ferner die Chorea gravidarum. Ich selbst habe einen derartigen Fall beschrieben (34), wo bei einer Frau, welche in ihrer Jugend an Chorea gelitten hatte, am sechsten Tage des Wochenbettes choreatische mit Bewusstlosigkeit einhergehende Anfälle auftraten, welche zum Tode führten. Bei der Sektion fand sich eine geringfügige puerperale Endometritis, frische Endokarditis auf alter Mitralendokarditis, sowie frische und ältere Blutungen im Thalamus opticus; in den Klappenauflagerungen und dem Uterus Diplokokken. Es scheint überhaupt, als ob diese auf Infektion beruhenden Intoxikationen gerade in den Fällen eine Rolle spielen, wo die Eklampsie erst ziemlich spät im Wochenbett ausbricht. Welche Rolle hier nun auch die individuelle Disposition spielt, bleibt noch festzustellen. Wenn Tietke einer neuropathischen Konstitution einen nicht unbedeutenden Einfluss zuschreiben will und für sein Material in 20 % der Fälle eine derartige Disposition herausrechnet, so sind die Beweise dafür doch noch recht mager. Höchstens in 2 Fällen kann man es als festgestellt betrachten, dass auch die Mütter der betreffenden Patientinnen eklamptische Anfälle gehabt haben. Ob das mehr wie Zufall ist, kann man bei der Spärlichkeit des Materials nicht entscheiden.

Die Fortschritte, die für die Theorie der Eklampsie durch die neueren Untersuchungen gewonnen sind, scheinen mir folgende zu sein: 1. Es ist ein charakteristischer pathologisch-anatomischer Befund für die Eklampsie festgestellt (Schmorl, Lubarsch). 2. Es ist die alte Theorie von der Nierenentzündung als Ursache der Eklampsie beseitigt worden. 3. Es ist wahrscheinlich gemacht, dass die Eklampsie meistenteils auf einer Autointoxikation beruht, die durch verschiedene ätiologische Momente bedingt sein kann. Eine Hauptfrage ist aber mit genügender Sicherheit noch nicht gelöst, ob nämlich eine besondere individuelle oder in dem physiologischen Zustande der Gravidität und des Wochenbetts bedingte Disposition für das Zustandekommen der Eklampsie nötig ist. Man könnte namentlich deswegen eine derartige Disposition für nötig erklären, weil eine Reihe der für die Ätiologie bedeutungsvollen Faktoren durchaus nicht immer zu Krampfanfällen führen. Aber es brauchte diese Disposition 1. keine

unumgängliche Voraussetzung zu sein, sondern es könnte ihr nur die Bedeutung zukommen, dass für die Höhe des Reizes, welcher zur Auslösung der Eklampsie nötig ist, eine gewisse Disposition bedeutungsvoll ist; 2. braucht es sich nicht um eine individuelle Disposition zu handeln, sondern es könnte die Disposition durch die schweren Veränderungen bedingt sein, welche der ganze weibliche Körper besonders bei der ersten Gravidität durchmacht. Auf diese Punkte werden weitere statistische, klinische und vielleicht auch experimentelle Untersuchungen besonderen Wert zu legen haben.

3.

# Die Gicht.

Von

**W. Weintraud**, Berlin.

---

## Litteratur.

1. Garrod, Die Natur und Behandlung der Gicht, übers. von Eisenmann. Würzburg 1861.
2. Salomon, Zeitschr. f. physiol. Chemie, 2, 1878, S. 65.
3. Salomon, Charité-Annalen, V. Bd., 1878, S. 139.
4. Haig, Uric acid as a factor in causation of disease, second Edition. London 1894, J. & A. Churchill.
5. Abeles, Wiener med. Jahrbücher 1887, S. 479.
6. v. Jaksch, Über die klin. Bedeutung des Vorkommens von Harnsäure und Xanthinbasen im Blute, den Exsudaten und Transsudaten. Berlin 1891, Fischers med. Buchhandlung.
7. E. Pfeiffer, Verhandl. des Congresses f. innere Medicin, VII, 1888, S. 327, und VIII, 1889, S. 166.
8. E. Pfeiffer, Die Gicht und ihre erfolgreiche Behandlung. 2. Aufl. Wiesbaden 1891.
9. E. Pfeiffer, Über Harnsäure und Gicht. Berliner klin. Wochenschr., No. 16—21, 1892.
10. E. Pfeiffer, Über Harnsäure-Verbindungen beim Menschen. Berliner klin. Wochenschr., 1894, S. 913 u. 934.
11. Camerer, Deutsche med. Wochenschr., No. 10 u. 11, 1891.
12. Ebstein, Die Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1882.
13. Ebstein, Verhandl. des Congresses f. innere Medicin, VIII, 1889, S. 121.
14. Ebstein, Beiträge zur Lehre von der harnsauren Diathese. Wiesbaden 1891.
15. Horbaczewski, Beiträge zur Kenntnis der Harnsäure und der Xanthinbasen. Sitzungsbericht d. k. Akademie d. Wiss. in Wien. Math.-naturw. Klasse BC, Abt. III. April 1891.
16. Horbaczewski, Monatshefte f. Chemie 1889, S. 624 u. 1891.
17. v. Noorden, Lehrbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Berlin 1893. Krit. Referat. Berliner klin. Wochenschr. 1893, S. 1221.
18. Vogel, Über Gicht. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. 24, S. 512.
19. Levison, Die Harnsäurediathese. Berlin 1893, Hirschwald.

20. Levison, Zur Lehre von der Pathogenese der Gicht. Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. XXVI.
21. Frerichs und Woehler. Annalen d. Chemie. LXV, 1857, S. 335.
22. Krüger, Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XX, Heft 1/2.
23. Stadthagen, Über das Vorkommen der Harnsäure in den verschied. tier. Organen und über die Frage ihrer Entstehung aus den Stickstoffbasen. Virchows Archiv, Bd. 109, 1887, S. 390.
24. Gumlich, Über die Aufnahme der Nucleine in den tierischen Organismus. Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. XIX.
25. Weintraud, Über Harnsäurebildung. Verhandl. d. Berliner physiol. Gesellsch., Jahrgang 1894/95.
26. Roberts, On the Chemistry and Therapeutics of Uric acid Gravel and Gout. Croonian Lectures for 1892. London 1892. Smith, Elder & Co., Waterloo Place.
27. Zerner, Über die chemischen Bedingungen für die Bildung von Harnsäuresedimenten. Wiener klin. Wochenschr., No. 15, 1893, S. 272.
28. Rüdels, Archiv f. exper. Pathologie u. Pharm., Bd. XXX.
29. Meisels, Ungar. Archiv f. klin. Medicin 1893, 5/6. Heft.
30. Biesenthal, Verhandl. d. Berliner med. Gesellsch. 1892.
31. Piperazin-Litteratur:
    Biesenthal und Schmidt, Berliner klin. Wochenschr., No. 53, 1891.
    Ebstein und Sprague, Berliner klin. Wochenschr., No. 14, 1891.
    Biesenthal, Über den Einfluss des Piperazins auf die Harnsäurediathese. Virchows Archiv, Bd. 136, S. 51.
    Finzelberg, Über Piperazin. Vortrag in d. pharm. Gesellsch. in Berlin 1892.
    Wittzack, Harnsäure-Diathese und Piperazin. Münchener med. Wochenschr., No. 28, 1893.
    Mordhorst, Über die harnsäurelösende Wirkung des Piperazins. Deutsche med. Wochenschr., No. 45, 1892.
    Rosenthal, Union médicale, 16, XI, 1893.
    Hildebrandt, Über die Wirkung des Piperazins und seinen Einfluss auf die experimentelle Diabetes. Berliner klin. Wochenschr. 1894, S. 14.
    Heermann, Mitteilung über einige mit Piperazin erzielte Erfolge. Therap. Monatshefte 1894, S. 561.
    Bohland, Über Piperazin als harnsäurelösendes Mittel. Therap. Manatshefte 1894, S. 200.
    Tyson, Die Behandlung der Gicht. Therap. Monatshefte 1894, S. 79. Mendelsohn, Diskussion in der Berliner med. Gesellsch. 1893.
    John Gordon, Ein Beitrag zur Kenntnis des Piperazins. Brit. med. Journ. 1894, 22. Juni.
32. Poehl, Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. XXVI.
33. Grawitz, Über ein neues harnsäurelösendes Mittel. Deutsche med. Wochenschr., No. 41, 1894.
34. Bouchard, Les maladies par ralentissement de la nutrition. Paris 1890.
35. Rendu, Article „Goutte“, Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales. Paris, G. Masson.
36. Ord, cit. nach Duckworth.
37. Cantani, Oxalurie, Gicht und Steinkrankheiten. Berlin 1880.

38. Dyce Duckworth, A Treatise on Gout. London 1890, Charles Griffin & Co. Deutsche Übersetzung von Dippe. Leipzig 1894, Abels med. Verlag.
39. Le Gendre, Traité de Médicine. Paris 1894. Art. goutte.
40. Hofmann, Lehrbuch der Constitutionskrankheiten. Stuttgart (Enke) 1893.
41. Berkart, A contribution to the diagnosis of gout. Lancet, 16, XII, 1893.

Das Jahr 1894 hat wenig neues Licht in das Dunkel gebracht, in dem die Frage von der Pathogenie der Gicht noch immer ruht. Seit Garrod in seinen bekannten Arbeiten auf die Beziehungen der Harnsäure zur Gicht mit Nachdruck hingewiesen und überzeugende Thatsachen dafür beigebracht hat, haben zahlreiche Forscher mit Aufwand von viel Scharfsinn und Fleiss die Bedingungen der Harnsäure-Bildung und Ausscheidung in krankhaften Zuständen zu ergründen und die Folgen vermehrter Harnsäurebildung und verminderter Ausscheidung zu studieren gesucht. Ein stattliches Material an Thatsachen ist dadurch gewonnen worden. Aber wer noch daraus ein vollständiges Gebäude hat aufbauen wollen, der hat die Lücken, die das vorliegende Material noch allenthalben aufweist, nur zu bald empfunden. Mancher hat, dessen ungeachtet, mit dem schwanken Gerüst der Hypothese die Lücken auszufüllen und den Bau zu vollenden gesucht. Nicht alle haben dabei bedacht, dass doch selbst das Fundament für das ganze Gebäude noch nicht fertig gestellt ist.

Die Grundlage aber für alle Forschung über die Pathologie der Harnsäure-Bildung und -Ausscheidung ist ein klarer Einblick in die physiologischen Verhältnisse, eine gesicherte Kenntnis der Rolle, der Stellung, welche der Harnsäure im Stoffwechsel zukommt, des chemischen Prozesses, der zur Harnsäurebildung im Tierkörper führt, des Ortes, wo die Harnsäurebildung lokalisiert ist und der Substanzen, welche das Material zu ihrer Bildung liefern. Auf alle diese Fragen steht eine klare, bündige Antwort noch aus; hier aber ist der Punkt, wo die experimentelle Forschung immer von Neuem einsetzen sollte, ehe sie theoretischen Spekulationen in so grossem Umfange wie bisher Raum gewährte. —

Die Fortschritte der physiologischen Chemie in der Kenntnis vom chemischen Aufbau der Zelle und der Gewebe haben eine aussichtsvolle Bahn eröffnet, in das Studium der Umsetzungen in den Geweben tiefer einzudringen. Zunächst wurde die nahe chemische Verwandtschaft der Harnsäure mit den Xanthinbasen festgestellt. Diese wurden als Spaltungsprodukte des Nucleins und somit als Bestandteile des Zellkerns erkannt. Die auf diese Erkenntnis aufgebaute Lehre Horbaczewski's, dass die Harnsäure als ein Produkt des Stoffwechsels der Zellen aus dem Nuclein derselben hervorgeht, kann heute als fast sicher erwiesen angesehen werden.

Eine verfeinerte Methodik erlaubt heute den sicheren Nachweis von Harnsäure und ihr verwandten chemischen Körpern, wenn sie auch nur

in Spuren vorhanden sind. Neue Untersuchungen über die Chemie der harnsauren Salze haben alte eingewurzelte Irrtümer aufgeklärt und das Studium der physikalischen Lösungsbedingungen der Harnsäure und ihrer Verbindungen ist mit Erfolg wieder aufgenommen worden.

Die Publikationen des letzten Jahres lassen wenig von der Anregung erkennen, die man aus den eben erwähnten Arbeiten schöpfen kann. Sie bewegen sich meist in den ausgetretenen Bahnen der Theorien, welche die einzelnen Forscher, stets mit einseitiger Benutzung des vorhandenen Materials, sich ausgearbeitet haben. Um die Gesichtspunkte, welche ihnen zu Grunde gelegen haben, im Referat hervortreten zu lassen, wird es nötig sein, auch der früheren Untersuchungen Erwähnung zu thun und die theoretischen Erörterungen, welche die Autoren daran geknüpft haben, darzulegen. Dabei sollen jedoch die Thatsachen den Hypothesen gegenüber den Vorzug geniessen.

## Untersuchungen über den Harnsäuregehalt des Blutes.

Garrod (1) zeigte zuerst, dass das Blut während des akuten Gichtanfalles nachweisbare Mengen von Harnsäure enthalte. Zwar konnte er auch im Blute Gesunder und im Blute von an akutem Gelenkrheumatismus erkrankten Individuen Harnsäure zuweilen in Spuren nachweisen. Im Blute der Gichtkranken aber fand sie sich konstant und vermehrt. Garrod verfügt über 5 quantitative Analysen des Blutes Gichtkranker, die 0,0025 bis 0,0175 % Harnsäure ergaben und stützt seine Behauptung im Übrigen auf den positiven Ausfall seines bekannten Fadenexperimentes in 47 Fällen von Gicht. Nach seinen Untersuchungen beweist der positive Ausfall desselben, dass der normale Harnsäuregehalt des Blutes um mindestens 0,025 ‰ gesteigert sein muss; andernfalls gelingt es nicht. Ausser bei Gichtkranken fand Garrod nur bei Nieren- und bei Bleikranken vermehrten Harnsäuregehalt des Blutes und zwar: 0,0012 bis 0,0037 %.

Dass das Fadenexperiment für die Menge der im Blute enthaltenen Harnsäure Beweiskraft habe, wurde neuerdings von E. Pfeiffer bestritten. Ihm beweist der positive Ausfall desselben lediglich das Vorhandensein der Harnsäure in einer schwer löslichen Modifikation, nicht in abnormer Menge. Sonst ist die Bedeutung des Fadenexperimentes meist anerkannt worden; in allen klinischen Lehrbüchern und Monographien über Gicht wird es erwähnt und seinem positiven Ausfall diagnostische Bedeutung beigelegt. Ob es in dieser Richtung dem Praktiker je Dienste geleistet und überhaupt in die Praxis Eingang gefunden hat, scheint mir zweifelhaft.

Der wissenschaftlichen Forschung kann es jedenfalls nicht genügen; diese kann nur die mit exakten Methoden gewonnenen Angaben über den Harnsäuregehalt des Blutes zur Lehre der Gicht-Pathogenese verwerten.

Solcher Untersuchungen aber sind nicht viele. Ausser den erwähnten Analysen Garrod's, deren Genauigkeit Garrod selbst nicht hoch anschlägt, liegen nur von Salomon und von Haig (4) Harnsäurebestimmungen im Blute Gichtkranker vor.

Salomon untersuchte das Blut von Gichtkranken während des Gichtanfalls mit positivem Erfolge. Haig's Analysen stammen von Leichenblut. Aus 11 Bestimmungen fand er im Mittel bei Gichtkranken 0,03184 % Harnsäure; bei Gesunden 0,02255 %. Im Leichenblute von Individuen, die an Pneumonie verstorben waren, fand er jedoch 0,03742 % (Mittel aus 5 Analysen).

Was wissen wir dem gegenüber über den Harnsäuregehalt des Blutes bei Gesunden und bei an anderen Krankheiten als Gicht leidenden Individuen?

Garrod hatte, wie schon erwähnt, bei Blei- und Nierenkranken Harnsäure im Blute nachgewiesen. Salomon (3) untersuchte darauf in 49 Fällen und fand sie bei Individuen, die an Pneumonie und Gicht litten. Abeles (5) konnte im Blute eines Erhängten wenige Stunden nach dem Tode Harnsäure auffinden.

Alle an Leichenblut vorgenommenen Untersuchungen sind nicht beweisend, weder in positiver noch in negativer Hinsicht. Wir wissen durch Horbaczewski's (16) Untersuchungen, dass Fäulnis-Vorgänge unter gewissen Bedingungen die Bildung von Harnsäure aus Vorstufen derselben bewirken können und sind nach der Beobachtung Salomon's (2), dass bei 24 stündigem Digerieren im Wärmeschrank Harnsäure aus dem Blute verschwindet und Xanthin und Hypoxanthin dafür auftreten, zu der Annahme berechtigt, dass unter Umständen auch beim Faulen des Leichenblutes Harnsäure umgewandelt wird. Dass sie mit der Zeit im Blute verschwindet, hatte Garrod schon durch Versuche gezeigt.

In mafsgebender Weise und mit einwandsfreier Methode hat dann neuerdings v. Jaksch (6) die Frage in Bearbeitung genommen und es gebührt ihm das Verdienst, sie zu einem gewissen Abschluss gebracht zu haben. Die Resultate der Blutanalysen v. Jaksch's sind so bemerkenswert, dass ich sie im Wortlaut anführe:

1. Normales Blut enthält in 62—300 g keine nachweisbaren Mengen Harnsäure.
2. Im Blute Fiebernder (Typhöser), und zwar in 63,5—260 g findet sich keine nachweisbare Menge Harnsäure.

3. Bei Bestehen dyspnoetischer Zustände infolge von Emphysem, Herzfehlern etc. treten nicht selten, allerdings geringe Mengen, von Harnsäure im Blute auf.
4. Konstant findet man auch quantitativ nachweisbare Mengen von Harnsäure im Blute bei Pneumonie, ferner sehr häufig bei Nephritis und bei schweren Anämien.
5. Das Auftreten auch von grösseren Mengen von Harnsäure im Blute bildet kein für die Gicht resp. den Gichtanfall allein charakteristisches Symptom.

Der Schlusssatz kennzeichnet die Sachlage: Die Vermehrung der Harnsäure im Blute der Gichtiker während des Gichtanfalls kann als konstant angesehen werden; soweit hat Garrod Recht behalten. Sie erklärt indessen keineswegs, wie Garrod meinte, die Symptome des Gichtanfalls. Neben ihr müssen andere Momente noch im Spiele sein, da Harnsäure-Vermehrung im Blut auch bei anderen Krankheiten vorkommt.

## Die Harnsäureausscheidung im Urin der Gichtkranken.

Alle Autoren, die in neuerer Zeit die hierher gehörigen Arbeiten kritisch besprachen, stimmen darin überein, dass die älteren mit der unzuverlässigen Methode von Heintz ausgeführten Harnsäure-Analysen heute keine Beachtung mehr beanspruchen können. Die mit den exakteren Methoden von Ludwig, Salkowski, Haycraft und Fokker ausgeführten Harnsäurebestimmungen im Urin von Gichtikern sind nicht so zahlreich, als dass sie hier nicht Platz finden könnten.

Camerer (11) hat bei 3 Gichtkranken ausserhalb des Anfalls die Harnsäure bestimmt und in der 24stündigen Menge gefunden:

| | | Harnstoff | Harnsäure |
|---|---|---|---|
| 1. | 56jähr. Mann 3 Wochen nach letzter Gichtattake | 23,7 g | 0,73 g |
| 2. | 54 » » 6—7 Tage » » » » | 18,4 g | 0,55 g |
| 3. | 54 » » $^3/_4$ Jahre » » » » | a. 23,8 g | 0,72 g |
| | | b. 25,5 g | 0,76 g |

Ebstein (14) konstatierte während eines] Gichtanfalls 0,9466 g, am Ende des Anfalls 0,5736 und 0,8285 g in einem, 0,5, 0,49 und 0,38 g Harnsäure in einem zweiten Fall.

Pfeiffer (9) fand bei Gichtkranken mit akuten Anfällen ohne jede chronische Veränderung — ob in oder zwischen den Anfällen ist nicht angegeben —

| | | |
|---|---|---|
| bei 2 Kranken im Alter von | 30—40 J. | 0,9685 und 0,7036 |
| » 9 » » » » | 40—50 J. | 0,8249 — 0,276 — 0,856 — 0,476 — 0,813 — 0,4517 — 0,5844 — 0,6296 — 0,59261 |
| » 3 » » » » | 51—60 J. | 0,555 — 0,648 — 0,562 |
| » 2 » » » » | 62 u. 73 J. | 0,6048 — 0.476 |

Bei Gichtkranken mit chronischen Veränderungen fand er 0,638 und 0,804 g (36 und 39 J. alt), 1,388 — 0,4836 — 0,9537 — 0,5018 (47—49 J. alt); 0,4074 — 0,4543 (51—59 J. alt); 0,7149 — 0,5613 — 0,5168 (60, 68 und 69 J. alt) und er berechnet daraus, dass bei regulärer Gicht (mit akuten Anfällen ohne chronische Veränderungen) die Harnsäure-Ausscheidung im Urin vermindert sei.

Um zu dieser Folgerung zu gelangen, rechnet Pfeiffer die bei den verschiedenen Individuen erhaltenen Werte auf 100 kg Körpersubstanz um und vergleicht sie mit in der gleichen Weise berechneten Werten von Gesunden. Die Tabelle, in welcher er die beiden Zahlenreihen gegenüberstellt, sei hier wiedergegeben:

| von | für Gesunde | für typische Gicht | für chron. Gicht |
|---|---|---|---|
| 30—40 Jahren | 0,965 g | 0,885 g | 1,170 g |
| 40—50 » | 0,882 g | 0,818 g | 1,062 g |
| 50—60 » | — | 0,701 g | 0,706 g |
| 60—70 » | 0,752 g | 0,661 g | 0,902 g |
| Gesamtdurchschnitt | 0,860 g | 0,772 g | 0,973 g |

v. Noorden hat mit Recht auf die Unzulässigkeit hingewiesen, die Harnsäureausscheidung mit dem Körpergewicht in Beziehung zu setzen. Ohne diese gekünstelte Berechnung auf 100 kg Körpersubstanz aber vermögen die Zahlen Pfeiffer's nach keiner Richtung hin beweisend zu sein.

Die Harnsäurewerte, die Vogel (18) bei seinen Untersuchungen über Gicht fand, schwanken zwischen 0,68—0,86 (1.58) g bei dem ersten, 0,31—0,84 g bei dem zweiten, 0,25—1,4 g bei dem dritten seiner Kranken.

Levison (19) teilt eine Untersuchungsreihe mit, in der ein 60 jähriger Gichtiker Harnsäuremengen zwischen 0,43—0,83 g in 24 Stunden ausschied.

Welchen Mafsstab soll man nun aber an alle diese Zahlen anlegen? Bisher hat man sie einfach mit den Harnsäurezahlen gesunder Individuen verglichen; im besten Falle hat man dabei darauf geachtet, dass ungefähr das gleiche Alter, ungefähr auch die gleiche vegetabilische oder animalische Kost bei beiden Individuen vorhanden war. Dass die Gichtkranken vielfach nicht im Stickstoffgleichgewicht waren, zur Zeit der Versuche, wurde meist vernachlässigt.

Das Ergebnis solcher Vergleiche war fast immer ein rein negatives und so lautet denn in den zusammenfassenden Übersichten der Schluss-

satz stets: »Die bei der Gicht ausgeschiedenen Harnsäuremengen liegen innerhalb derselben Grenzen, in denen auch die Harnsäureausscheidung beim Gesunden schwankt. Das gesamte vorliegende, durch gute Analysen gewonnene Material gestattet nicht, der Gicht einen charakteristischen Einfluss auf die Menge der Harnsäure im Urin beizumessen«. (v. Noorden, S. 434).

Soll man nun damit die Frage für erledigt halten und angesichts der Erfolglosigkeit aller darauf verwandten Mühe resigniert darauf verzichten, von dieser Seite in die Pathogenie der Gicht Einblick zu gewinnen?

Ich glaube nicht, dass bereits alle Mittel erschöpft sind, aber ich halte dafür, — und ich darf nach manchen Andeutungen auch bei anderen die gleiche Ansicht vermuten — dass wir zunächst beim Gesunden über Entstehung und Ausscheidung der Harnsäure volle Klarheit haben müssen, ehe wir an die Beurteilung der Befunde der Pathologie herantreten. Die Reformierung unserer Anschauungen über die physiologische Stellung und Bedeutung der Harnsäure im Stoffwechsel, die seit einigen Jahren begonnen hat, muss erst beendet werden; dann aber werden, so glaube ich, eine ganze Reihe neuer Fragen auch am Kranken zu studieren sein und bei präziserer Fragestellung mit mehr Aussicht auf Erfolg als bisher in Angriff genommen werden können. Der früher ganz allgemein acceptierten Anschauung, dass die Harnsäure ein unvollständiges Oxydationsprodukt des Nahrungsstickstoffs sei und dass sie in dem Mafse im Stoffwechsel aus dem Stickstoff des Nahrungseiweisses hervorgehe, als es dem Organismus an oxydierender Kraft fehle, den Nahrungs-Stickstoff vollständig in Harnstoff umzuwandeln, — dieser jetzt überwundenen Anschauung über die Entstehung der Harnsäure verdanken wir es wohl, dass man die ausgeschiedene Harnsäure noch immer als einen einheitlichen Faktor im Stoffwechsel ansieht, aus dem man die Harnsäurebildung klar übersehen zu können glaubt.

Darüber müssen wir uns aber endlich klar werden, dass bei der Harnsäureausscheidung sich eine ganze Anzahl von Komponenten beteiligt, dass die Harnsäure des 24stündigen Urins, deren Menge wir bestimmen, nicht aus einer Quelle zu stammen braucht, sondern verschiedene Faktoren an ihrer Bildung teilnehmen können.

Mir scheint, dass Haig (4) am nachdrücklichsten in neuerer Zeit diese Thatsache hervorgehoben hat und ich glaube, — ohne seinen Ausführungen im Übrigen beizustimmen, ohne namentlich seinen Versuchen die Beweiskraft zuzuerkennen, die er ihnen vindiziert — sollen wir doch dieser von ihm ausgehenden Anregung Folge geben.

Haig sagt, die täglich ausgeschiedene Harnsäurequantität entstammt 3 Quellen, dies sind: 1. die Harnsäure, die aus dem Eiweiss der Nahrung, und zwar regelmässig in ganz bestimmtem Mengenverhältnis zum Harnstoff, im Stoffwechsel gebildet wird, 2. die Harnsäure und harnsauren Salze und andere Körper der Harnsäuregruppe (Xanthinbasen), die mit der Nahrung eingeführt werden, und 3. die Harnsäure, die in den Organen aufgespeichert liegt und bei Zunahme der Blutalkalescenz jederzeit gelöst und ausgeschwemmt werden kann.

Diese Darlegung Haigs enthält leicht nachzuweisende Fehler; doch wäre es unrecht, wolle man deshalb das Richtige darin nicht anerkennen.

Für die ad 1 angeführte direkte Abstammung der Harnsäure aus dem Nahrungseiweiss sind stichhaltige Beweise schlechthin nicht beizubringen; ganz und gar nicht für die Behauptung, dass stets in dem konstanten Verhältnis von 1 : 33 Harnsäure und Harnstoff aus dem Nahrungseiweiss beim Durchgang durch den Organismus entstehen. Die neueren, mit guten Methoden ausgeführten Harnsäurebestimmungen haben dargethan, dass die Menge der ausgeschiedenen Harnsäure von der Menge des Nahrungseiweisses nur wenig beeinflusst wird. Die täglich ausgeschiedene absolute Harnsäuremenge schwankt bei den verschiedenen Individuen, wird jedoch von jedem Einzelnen mit einer gewissen Zähigkeit festgehalten, sodass individuelle Verhältnisse für sie in erster Linie mafsgebend zu sein scheinen. Bei der starken unmittelbaren Beeinflussung, welche die Harnstoffausscheidung durch die Menge des eingeführten Nahrungsstickstoffes erfährt, muss die Verhältniszahl $\frac{\text{Harnstoff N}}{\text{Harnsäure-N}}$ infolgedessen bei demselben Individuum bei bedeutendem Eiweissumsatz erheblich grösser sein, als bei kleinem Eiweissumsatz. In den ausführlichen Zusammenstellungen der betreffenden Analysen, die v. Noorden mitteilt, kommt dies auch deutlich zum Ausdruck.

Das Nahrungseiweiss schlechthin, wie Haig es thut, als Quelle der Harnsäure hinzustellen, — als ob stets $^1/_{33}$ des Nahrungsstickstoffs zur Harnsäurebildung abfalle, — ist somit nicht berechtigt. Mehr Beachtung verdient, was er sub 2 anführt.

Wir waren bisher nicht gewohnt, die in der Nahrung präformierte Harnsäure und ihr chemisch verwandte Substanzen als eine Quelle der Harnsäure bei ihrer Bestimmung im Urin in Betracht zu ziehen. Alte Versuche von Frerichs und Woehler (21), denen zufolge Harnsäureverabreichung per os lediglich eine Vermehrung der Harnstoffausscheidung zur Folge hat, hatten bewiesen, dass der Organismus die Fähigkeit besitzt, die auf diesem Wege in die Zirkulation eingetretene Harnsäure zu zerstören und schlossen es aus, dass die geringen Mengen von Harnsäure

und ihr verwandten Substanzen, die sich in den Speisen finden, die Harnsäureausscheidung beeinflussen können. Sie sollen in ganzem Umfang in Harnstoff übergeführt werden.

Im Gegensatz dazu glaubt Haig, dass die mit der Nahrung eingeführte Harnsäure im Organismus keine Veränderung erleide und dass deshalb bei der dauernden Zufuhr eine Harnsäureüberladung des Körpers im Laufe der Jahre zustandekommen müsse, sobald die Ausscheidung durch die Nieren der Harnsäuremenge, die mit der Nahrung eingeführt wird und die aus dem Nahrungseiweiss im Organismus entsteht, nicht voll und ganz entspricht.

Die Versuche Haigs, welche den Einfluss von Harnsäureverabreichung auf die Harnsäureausscheidung zeigen sollen, sind nicht gerade überzeugend; eher schon die Ergebnisse derjenigen Versuche, in welchen Hypoxanthin und Caffein eine deutliche Harnsäurevermehrung hervorbrachten. Jedenfalls fordern sie dazu auf, die früheren, soviel ich sehe, von keiner Seite wiederholten Versuche von Frerichs und Wöhler nachzuprüfen.

Ohne die Frage bis jetzt systematisch in Angriff genommen zu haben, habe ich einige hierher gehörende Versuche schon gemacht, bin aber zu einem konstanten Resultat nicht gelangt. Manchmal schien es, als ob unter dem Einfluss der Harnsäureverabreichung der im Urin ausgeschiedene Basenstickstoff (so bezeichne ich, nach Krügers Vorgang, den in Harnsäure plus Xanthinbasen enthaltenen Stickstoff des Urins) anstieg, manchmal nahm auch nur der Gesamtstickstoff zu. Einigemale konnte ich aber, als reine Harnsäure verabreicht wurde, mit Sicherheit solche wieder in den Faeces nachweisen, sodass also ein in seiner Grösse bisher nicht kontrolierter Teil der schwer löslichen Harnsäure bei ihrer Verabreichung mit der Nahrung der Resorption sich entzog. Ob durch Verabreichung von leichter löslichen harnsauren Salzen dieser Versuchsfehler zu umgehen ist, steht noch dahin. Bei meinen noch nicht abgeschlossenen Versuchen, bei denen ich die Grösse dieses Fehlers durch Bestimmung des Basenstickstoffs in den Faeces in Rechnung zu ziehen suchte, entsprach jedenfalls der resorbierten Harnsäuremenge keine deutliche Zunahme des Basenstickstoff im Urin, sodass sie also Frerichs und Wöhlers, nicht aber Haigs Behauptung bestätigen.

Übrigens ist es nur mehr von theoretischem Interesse, ob die in der Nahrung präformierte Harnsäure in den Urin übergeht, oder nicht, da der Harnsäuregehalt unserer Nahrung nur gering ist. (Haig teilt ausführliche Bestimmungen des Harnsäuregehaltes und der Nahrungsmittel mit.) Wichtiger ist für uns zu wissen, ob der Harnsäure verwandte

Substanzen, wie die Xanthinbasen, bei ihrer Resorption vom Darme aus harnsäurevermehrend wirken.

Für die Nucleine, aus denen sich bekanntlich Xanthinbasen abspalten lassen, ist von Horbaczewski (15) die harnsäurevermehrende Wirkung angegeben worden. Nach ihm wirken sie nur mittelbar auf die Harnsäureausscheidung dadurch, dass sie bei ihrer Resorption eine lebhafte Verdauungsleukocytose hervorrufen und der danach eintretende vermehrte Zellzerfall die Quelle der Harnsäure abgiebt.

Stadthagen (23) und Gumlich (24) vermissten jede Harnsäurevermehrung nach Nucleinverfütterung beim Hunde. Für die Frage der Harnsäureausscheidung beim Menschen aber ist der Einfluss des Nahrungsnucleins auf die Harnsäurebildung ohne Zweifel von grosser Bedeutung, wenngleich er bis dahin noch gar keine Beachtung in den betreffenden Versuchen gefunden hat. Nicht der Eiweissgehalt der Nahrung, nicht die Herkunft des Nahrungseiweisses, ob vegetabilisches, ob animalisches, bestimmen die Harnsäurebildung, sondern der Nucleingehalt.

Ich konnte bei einem gesunden jungen Manne an 3 Tagen in Summa im Urin eine Ausscheidung von 64,1 g Gesamtstickstoff und von 1,365 g Basenstickstoff (3,1 g Harnsäure) konstatieren, als er seinen Eiweissbedarf wesentlich mit Muskelfleisch (Kalbsbraten) deckte, und an 3 späteren Tagen, an welchen er Kalbsthymus dazu verwendete, 67,6 g Gesamtstickstoff und 2,44 g Basenstickstoff (6,01 g Harnsäure), also fast zweimal so viel. Das Verhältnis $\frac{\text{Basen-N}}{\text{Gesamt-N}}$ betrug zuerst 1 : 47 und sank durch die starke Zunahme der Harnsäure auf 1 : 27.

Ein anderer gesunder Mann schied an Fleischtagen durchschnittlich 19,6 g Gesamtstickstoff und 0,53 g Basenstickstoff aus, an Thymustagen 19,25 g Gesamtstickstoff und 0,725 g Basenstickstoff.

Danach kann ein Zweifel an der Beeinflussung der Harnsäurebildung durch nucleinhaltige Nahrung nicht mehr bestehen.

Ob das resorbierte Nuclein resp. die darin enthaltenen Xanthinbasen im Organismus direkt in Harnsäure umgewandelt werden, oder ob sie, wie Horbaczewski annimmt, nur eine Leukocytose mit darauffolgendem verstärktem Leukocytenzerfall hervorrufen, lasse ich dahin gestellt. Thatsächlich war bei meinen Versuchen in dem der Fingerkuppe entnommenen Blute ein vermehrter Leukocytengehalt, in dem Mafse, wie es der Harnsäurevermehrung entsprochen hätte, nicht zu konstatieren. Deshalb ist nicht ausgeschlossen, dass in umschriebenen Gefässbezirken, speziell in der Darmschleimhaut eine Leukocytose bestanden hat. Solange für diese aber keine positiven Beweise vorliegen, scheint es mir ungezwungener, die

vermehrte Harnsäureausscheidung auf eine direkte Entstehung von Harnsäure aus dem resorbierten Nuclein zu beziehen.

Wie dem auch sei; die Bedeutung, welche Harnsäurevorstufen, die in der Nahrung enthalten sind, für die Harnsäurebildung haben, ist damit erwiesen und man wird die berechtigte Forderung jetzt erheben können, dass bei den Untersuchungen über Harnsäureausscheidung der Gehalt der Nahrung an resorbierbarem Nuclein berücksichtigt wird und nicht allein die Menge des Eiweisses und der Salzgehalte (Alkalireichtum) der Nahrung. (Pflanzen- und animalische Kost).

Ich komme jetzt zu dem dritten Faktor, den Haig bei der Harnsäureausscheidung in Betracht gezogen haben will: die in den Organen aufgespeicherte Harnsäure.

Haig giebt an, dass alle Momente, welche die Lösungsbedingungen der Harnsäure im Blute verbessern, die in den Organen deponierte Harnsäure von dort ausschwemmen und im Urin zur Ausscheidung bringen. Man kann sich die vorübergehende Harnsäurevermehrung im Urin nach Alkalidarreichung in der That kaum anders erklären. Bei lange dauernden Beobachtungen aber kann selbstverständlich dieser Faktor kaum in Betracht kommen, da die Menge der in den Organen enthaltenen Harnsäure nur eine beschränkte ist.

Auf dem Boden der Horbaczewski'schen Hypothese stehend, müssen wir schliesslich noch als einen weiteren Faktor für die Harnsäurebildung im Organismus alle diejenigen Momente anerkennen, die einen vermehrten Stoffwechsel der Leukocyten herbeiführen. Die Kenntnis dieser und des Grades ihrer Wirkung auf die Harnsäureausscheidung steht noch aus.

Als das Ergebnis all dieser Faktoren setzt sich die Harnsäureausscheidung zusammen · und ich glaube, dass aus dem Studium jedes der einzelnen am Gesunden und am Kranken, speziell bei harnsaurer Diathese, noch manche Früchte erwachsen könnten, namentlich, wenn man auch darauf achten wollte, ob das Verhältnis von Harnsäure zu Xanthinbasen im Urin bei krankhaften Zuständen nichts besonderes bietet oder wenigstens durch nukleinhaltige Nahrung in besonderer Weise beeinflusst wird.

Es erübrigt noch der Wandlung zu gedenken, die in unserer Kenntnis der chemischen und physikalischen Eigenschaften der Harnsäure und ihrer Salze die neueren Untersuchungen hervorgerufen haben.

Bisher nahm man an, dass die Harnsäure mit Alkalien 2 Reihen von Salzen, neutrale und saure, bilde. Als neutrales Urat sollte in den alka-

lischen Körpersäften und im Blute die Harnsäure enthalten sein. Als saures harnsaures Salz sollte sie daraus abgeschieden werden, sobald durch Abnahme der Blutalkalescenz die Lösungsbedingungen für die Harnsäure sich verschlechtern. Starke Acidität sollte das Ausfallen der fast unlöslichen freien Harnsäure im Urin bewirken.

Durch die gründlichen Untersuchungen von Roberts (26) über die chemische Natur der harnsauren Salze und über ihre Löslichkeitsverhältnisse wurde eine heilsame Reform unserer Anschauungen über diesen Gegenstand angebahnt.

Roberts zeigte vor Allem, dass die Anwesenheit von neutralen Uraten (Salzen von der Zusammensetzung $M_2 \bar{U}$) im tierischen Organismus ausgeschlossen ist. Sie bilden sich nur bei Einwirkung von kaustischen Alkalien auf Harnsäure unter Abschluss von Kohlensäure. Bei Gegenwart von Kohlensäure und kohlensauren Alkalien — und solche finden sich doch stets im Blut und in den Körpersäften — bilden sich höchstens Biurate, saure Salze, in denen nur 1 Alkalimolekül mit 1 Harnsäuremolekül zusammengetreten ist, also $MH\bar{U}$. Aber auch dieses Salz ist nicht die Form, in welcher die Harnsäure in den Körperflüssigkeiten gelöst ist. In Salzlösungen und Blutserum ist es nur ausserordentlich schwer löslich. Die leicht lösliche Verbindung aber, in der im Blut und im Urin die Harnsäure enthalten ist, muss nach Roberts ihrer chemischen Zusammensetzung nach als Quadriurat bezeichnet werden. Sie enthält 2 harnsäure Moleküle auf 1 Alkalimolekül ($H_2\bar{U}\,M\,\bar{U}$).

Quadriurat soll es auch sein, was aus dem Harn als Sedimentum lateritium ausfällt, wenn es in zu grosser Konzentration darin gelöst war.

Die hervorragendste Eigenschaft der Quadriurate ist ihre Zersetzlichkeit. Schon bei Einwirkung von Wasser auf dieselben entstehen daraus Biurate und freie Harnsäure. Diese Eigenschaft erklärt, nach Roberts, sowohl das Ausfallen der freien Harnsäure in den Harnwegen, wie die Ablagerung von Biuraten in den Geweben bei der Gicht.

Unter der Einwirkung des Harnwassers zersetzt sich das Quadriurat des Harns in freie Harnsäure und Biurat. Erstere fällt als Sediment aus, letzteres wird von dem sauren Phosphat in Quadriurat zurückverwandelt, das durch weitere Zersetzung von neuem freie Harnsäure zur Ausscheidung bringen kann. Bei der Gicht soll sich das Blut, wenn die Harnsäure im Körper sich anhäuft, mit Quadriuraten sättigen, diese setzen sich in Biurate um und deren kristallinische Ausscheidung bewirkt den akuten Gichtanfall mit der Bildung von Uratablagerungen an denjenigen Stellen im Körper, wo die Lösungsbedingungen besonders ungünstige sind.

Die experimentelle Begründung, die Roberts für seine Anschauungen beibringt, erscheint für die meisten seiner Behauptungen ausreichend. So-

weit seine Versuche wiederholt wurden, ergaben die Nachprüfungen im Wesentlichen eine Bestätigung seiner Ergebnisse.

Dass das Sedimentum lateritium nicht, wie Roberts behauptet, ein einfaches Quadriurat sei, hat Pfeiffer (10) letzthin erwiesen. Den Beweis, den Roberts für seine Behauptung angeführt hat, kann man auch kaum als stichhaltig anerkennen. Er schloss lediglich aus dem analogen Verhalten des amorphen Urinsedimentes und des künstlich dargestellten Quadriurates, aus ihrer Zersetzlichkeit in Wasser, dass sie die gleiche Zusammensetzung haben müssten. Pfeiffer behauptet demgegenüber, dass das Sedimentum lateritium ein Doppelsalz von Natrium, Phosphorsäure und Harnsäure sei, in dem die relativen Mengenverhältnisse von Phosphorsäure und Harnsäure wechseln, je nach der Acidität des Harns. Je reicher der Harn an sauren Phosphaten, umso mehr nimmt die Harnsäure in dem Sedimente zu, schliesslich fällt reine Harnsäure kristallinisch aus; beim Überwiegen des neutralen Phosphates werden die Sedimente immer relativ harnsäureärmer, jedenfalls ist der Harnsäuregehalt der Sedimente nicht so konstant, wie es Roberts Annahme, dass Quadriurate in ihnen vorlägen, verlangt.

Im Übrigen stimmt Pfeiffer mit Roberts vollständig überein, und so kann man wohl sagen, dass durch dessen Untersuchungen, auf die ich im Einzelnen nicht eingehen kann, ein Boden gewonnen ist, auf dem man mit Zuversicht weiterbauen kann. Eine ganze Anzahl von Widersprüchen, wie das Ausfallen saurer Salze aus den alkalischen Gewebsflüssigkeiten, die Unlöslichkeit der gichtischen Konkretionen bei nachgewiesener alkalischer Reaktion der umgebenden Gewebe, sind durch Roberts Beobachtungen über die Bildungs- und Lösungsbedingungen der harnsauren Salze beseitigt. Seine Untersuchungen über die Löslichkeitsverhältnisse derselben je nachdem sie in amorpher, gelatinöser oder kristallinischer Form auftreten, seine Erfahrungen über den Einfluss der gleichzeitigen Anwesenheit der verschiedenen anorganischen Salze auf die Löslichkeit der Harnsäure im Harn und im Blute erklären ausserdem die Schwierigkeit, alle die ursächlichen Momente für das Zustandekommen der harnsauren Ablagerungen zu übersehen und stellen einzelne Faktoren bereits mit einer gewissen Bestimmtheit in den Vordergrund. Wenn die entscheidende Frage, warum gerade in der Gicht die Löslichkeitsverhältnisse der harnsauren Salze im Blute so ungünstige sind, auch nicht gelöst wird, so sind in seinen Beobachtungen doch wertvolle Anhaltspunkte für ihre Bearbeitung enthalten.

Ich erblicke solche namentlich in den Untersuchungen, die Roberts über den Einfluss der Natronsalze auf die harnsäurelösende Fähigkeit der Flüssigkeiten angestellt hat. Im Gegensatz zu den Kalisalzen, die für die

Löslichkeit der harnsauren Salze nicht in Betracht zu kommen scheinen, vermindern die Natronsalze proportional ihrem Prozentgehalt die Lösungsfähigkeit der Flüssigkeit für Harnsäure. Das Säureradikal, an dem das Natron gebunden ist, soll dabei ohne Bedeutung sein; auch durch ihre Alkalescenz unterscheiden sich die Karbonate und Phosphate des Natrons nicht von den neutral-reagierenden Chloriden und Sulphaten in ihrem Einfluss auf die Harnsäurelösungsverhältnisse.

Diese an reinen Salzlösungen festgestellten Verhältnisse treffen auch für das Blutserum und die Gewebsflüssigkeiten zu. Setzt man Natronsalz zu Blutserum, das mit Harnsäure gesättigt ist, so fällt die Harnsäure alsbald aus, jedenfalls ungleich rascher und reichlicher, als wenn man das Serum sich selbst überlässt. Kalisalze verzögern im Gegenteil das Ausfallen der Harnsäure, die durch die Natronverbindungen einerlei, ob es das Chlorid, Sulphat oder Karbonat ist, gewissermafsen ausgesalzen wird. Welche Bedeutung diese Thatsache für die Topographie der Gicht-Ablagerungen hat, ist Roberts nicht entgangen. Ich werde weiter unten darauf zurückkommen.

Auch für Pfeiffers Beobachtungen, aus denen er schloss, dass bei Gicht und harnsaurer Diathese die Harnsäure in einer besonderen schwer löslichen Modifikation im Blut und im Urin enthalten sei, müssen wir in Roberts' Untersuchungsergebnissen die Erklärung suchen. Pfeiffer hat sich darau beschränkt, die grössere Ausscheidbarkeit der Harnsäure, aus dem Urin der Gichtkranken, die aus ihrem Vorkommen in schwer löslicher Modifikation resultieren soll, durch zahlreiche Untersuchungen festzustellen. Eine Erklärung dafür hat er nicht gegeben. Die Thatsache, dass verschiedene Urine ganz verschiedene Mengen von Harnsäure an das Harnsäurefilter beim Übergiessen abgeben, ist gewiss von Interesse. Doch scheint nach Ebsteins und Roberts' Untersuchungen die erhöhte Ausscheidbarkeit der Harnsäure nicht für Gicht pathognomonisch zu sein und sie ist, soviel ich sehe, entgegen den Behauptungen Pfeiffers von der Acidität des Urines doch nicht ganz unabhängig. Nur muss man die letztere nicht durch Titrierung mit Laugen allein bestimmen, sondern aus dem Verhältnis in dem saure und neutrale Phosphate zu einander stehen, berechnen. Bei dem Urine einer und derselben Versuchsperson steigt die Ausscheidbarkeit der Harnsäure jedenfalls parallel der Kurve an, welche das Verhältnis von sauren Phosphaten zu Gesamtphosphorsäure ausdrückt. Sicher ist es für unser Verständnis einfacher, die Verschiedenheit der Ausscheidbarkeit der Harnsäure nicht mit einer besonders schwer löslichen Modifikation zu erklären, in der sie im Urin enthalten sein soll, sondern auf besondere ungünstige Lösungsbedingungen des Harn-

wassers für Harnsäure zurückzuführen. Wie solche, auch ohne dass die chemische Reaktion des Urins davon beeinflusst zu werden braucht, durch den Gehalt des Urins an anorganischen Salzen, speziell an Natronsalzen bedingt sein können, haben uns Roberts' Untersuchungen zu verstehen gelehrt.

Auf der anderen Seite sind auch diejenigen Momente jetzt besser erkannt worden, welche die Lösung der Harnsäure und ihrer Salze im Harnwasser begünstigen. Dahin gehört der Gehalt an neutralen phosphorsauren Salzen. Zerner (27) konnte feststellen, dass für das spontane Ausfallen von Harnsäure aus dem Urin nicht sowohl die absolute Menge des neutralen phosphorsauren Salzes, sondern vielmehr das Verhältnis mafsgebend ist, in welchem dasselbe zur Harnsäure vorhanden ist. Die Bildung von Harnsäuresedimenten erfolgt nicht mehr, wenn das Verhältnis von Phosphorsäure (als einfach saures Phosphat) zu Harnsäure 1 : 0,34 bis 1 : 0,4 nicht erreicht.

Auch der Harnstoff ist nach Rüdels (28) Angaben für die Lösungsbedingungen der Harnsäure im Urin ein bedeutungsvoller Faktor. Rüdel fand, dass aus Harnstofflösungen, die Harnsäure enthielten, bei Säurezusatz die Harnsäure nicht so prompt ausfiel, wie aus wässerigen Lösungen und schliesst daraus, dass auch im Urin die Harnsäure mit dem Harnstoff in einer chemischen Bindung (als saurer harnsaurer Harnstoff) vorhanden sein müsse, welche die Abscheidung der Harnsäure weniger leicht zulasse. Ob man seinen mit künstlich hergestellten Harnsäurelösungen angestellten Versuchen unbedingte Beweiskraft für die Verhältnisse im Organismus zuerkennen muss, steht noch dahin. Keinesfalls möchte ich, wie andere Autoren (v. Mering)[1], aus der Thatsache, dass Harnstoff das Lösungsvermögen des Wassers für Harnsäure vermehrt, die Berechtigung ableiten, reichlichen Eiweiss- (Fleisch-) Genuss zur Therapie der Gicht und der harnsauren Diathese zu empfehlen, lediglich in der Absicht, den Harnstoffgehalt des Urines und sein Lösungsvermögen für Harnsäure dadurch zu erhöhen. Man vernachlässigt dann vollständig, dass die Zunahme der Acidität des Urines, die nach Fleichnahrung auftritt und das Harnsäurelösungsvermögen beträchtlich herabsetzt, den beabsictigten günstigen Einfluss der Harnstoffvermehrung gar nicht zum Ausdruck kommen lässt. Davon kann man sich durch Versuche leicht überzeugen. Ein junger Mann, dessen Urin bei gemischter Kost von mittlerem Eiweissgehalt (17—18 g Stickstoff) täglich 0,1—0,12 g freie Harnsäure spontan in Kristallen ausfallen liess, entleerte bei reichlicherem Fleischgenuss (24—26 g N pro die) einen Urin, aus dem sich beim Stehen etwa die doppelte Menge

[1]) v. Mering, Verhandl. des Kongresses f. innere Medizin 1893, S. 378.

Harnsäure (0,2—0,25 g) spontan ausschied, obwohl der Gesamt-Harnsäuregehalt, prozentisch und absolut, gegen früher nur um 10—15 % gestiegen war.

---

Die Lösungsbedingungen der Harnsäure im Organismus, im Blute, in den Gewebsflüssigkeiten und im Harne, zu beeinflussen, speziell sie günstiger zu gestalten, sind in neuerer Zeit viele Versuche unternommen worden. Es sind zumeist therapeutische Bestrebungen, die darin zum Ausdruck kommen; da sie jedoch eine rationelle Therapie anbahnen, die auf besserer Kenntnis der in Betracht kommenden pathogenetischen Faktoren gegründet sein soll, und weil sie manchen interessanten Aufschluss über die Lösungsverhältnisse der Harnsäure schon geschaffen haben, so können ihre Ergebnisse hier nicht übergangen werden. Sie mögen an dieser Stelle Platz finden, da der Therapie der Gicht in diesem Bericht sonst keine Besprechung gewidmet ist.

Die Versuche, durch Darreichung von Alkalien die schwer lösliche Harnsäure in die leichter löslichen harnsauren Alkalisalze umzuwandeln, sind alt. Die Beobachtung, dass von den harnsauren Alkalien das Lithionsalz die grösste Löslichkeit in Wasser hat, führte zu der Empfehlung der Lithionsalze für die Behandlung der Gicht und der Harnsteine. Man überlegte nicht, dass gegenüber der Massenwirkung der *anderen in grossen Mengen im Organismus vorhandenen Basen* das Lithion mit seiner säurebindenden Kraft in den Dosen, die arzneilich gestattet sind, kaum in Aktion treten kann und dass bei der Gegenwart von reichlichen Mengen anderer Säuren die Komponente, mit der das Lithion gerade an Harnsäure sich binden kann, nur verschwindend klein sein muss. Es konkurrieren doch auf der einen Seite alle Säuren, auf der andern alle Basen miteinander. Von dem eingeführten Lithion wird bei dem Überwiegen *anderer Säuren* über die Harnsäure weitaus die grösste Menge zur Bildung anorganischer Lithionsalze, namentlich von Chlorlithion, verwendet werden; bei dem Überwiegen anderer Basen über das Lithion wird die im Organismus vorhandene Harnsäure sich zum weitaus grössten Teil an diese und nicht an das Lithion anlagern. Für die Entstehung von leicht löslichem harnsauren Lithion sind also die Verhältnisse ungemein ungünstig und über eine sichere Wirkung der Lithionverabreichung liegen zuverlässige Angaben auch nicht vor.

Dagegen sind die anderen anorganischen Alkalien, bei denen einem in der Dosierung nicht so enge Grenzen gesteckt sind, wie beim Lithion, namentlich das doppeltkohlensaure Natron, neuerdings wieder warm als

harnsäurelösende Mittel empfohlen werden (Mordhorst)[1]. In der That kann man das Harnsäurelösungsvermögen jeden Urins erheblich steigern, dadurch, dass man durch Verabreichung von Natriumbicarbonat seine Acidität herabsetzt, event. sogar in alkalische Reaktion überführt. Würde das doppeltkohlensaure Natron in so grossen Dosen, wie sie hierzu nötig sind, von allen Kranken ohne Schaden ertragen, so stünde seiner therapeutischen Verwendung bei harnsaurer Diathese nichts im Wege. Möglich wäre es schon, dass die Verabreichung des Alkali in kochsalz- und kohlensäurehaltigem Mineralwasser, wie sie Mordhorst in seinem »Wiesbadener Gichtwasser« so enthusiastisch empfiehlt, die schädlichen Nebenwirkungen nicht so sehr hervortreten lässt und dadurch den dauernden Gebrauch grosser Mengen anorganischer Alkalien ermöglicht. Einen neuen mächtigen Anstoss erhielten diese Bestrebungen, günstige Lösungsbedingungen für die Harnsäure im Organismus zu schaffen, als man die harnsäurelösende Eigenschaft mancher organischer Verbindungen erkannte und an Stelle der anorganischen Alkalien die mit der genannten Eigenschaft ausgestatteten organischen Basen in die Behandlung der Gicht und der harnsauren Diathese einführte.

Ihre Anwendung kann von vornherein nur dann rationell erscheinen, wenn sie unzersetzt resorbiert werden und an diejenigen Stellen im Organismus wirklich gelangen, wo sie ihre harnsäurelösende Kraft entfalten sollen. Aber nur dann darf man von ihnen dort einen günstigen Effekt erwarten, wenn im Organismus die Bedingungen für ihre harnsäurelösende Wirkung in gleicher Weise, wie ausserhalb desselben im Reagensglase, gegeben sind.

Dass bei der Einführung organischer Basen in den Körper die Verhältnisse im Grunde nicht anders liegen als nach Verabreichung der anorganischen Alkalien, ist selbstverständlich. Wie hier kann nicht die ganze einverleibte Menge der Base, — sofern sie überhaupt in ganzer Menge unzersetzt bleibt, — zur Bildung des leicht löslichen harnsauren Salzes verwendet werden. Die Anwesenheit anderer Basen, namentlich des Natrons, bindet die Harnsäure z. T. in schwerer löslichen Formen, die Anwesenheit anderer Säuren (namentlich des Chlors) entzieht einen Teil der organischen Base der Harnsäure. Aber trotzdem darf man bei den grossen Dosen, welche die relative Unschädlichkeit dieser organischen Basen zu verabreichen gestattet und bei der ausserordentlichen Löslichkeit ihrer Harnsäure-Verbindungen darauf rechnen, dass auch in dem beschränkten Umfang, in dem sie nur auf die Harnsäure einwirken können, ihr Einfluss in einer bemerkbaren Besserung der Lösungsverhältnisse der Harnsäure zum Ausdruck kommt, freilich nur dort, wo die schon erwähnten ihre Wirkung hemmenden Faktoren nicht

---

[1]) Mordhorst, Die bei Behandlung der Gicht und Harnsäureconcremente in Betracht kommenden Mittel und ihre Wirkungsweise. Rom 1894, Loescher & Co.

zu stark vertreten sind. Dass bei dem Reichtum des Harns an anorganischen Salzen, speziell an Natronsalzen, die ja nach Roberts in erster Linie hier in Betracht kommen, die Bedingungen für die Entfaltung der harnsäurelösenden Eigenschaft der organischen Basen viel ungünstiger sind als in den Gewebsflüssigkeiten und im Blute, liegt auf der Hand. Die verschiedene Wirkung derselben bei Harnsäureablagerungen in den Geweben und in den Harnwegen dürfte darauf zurückzuführen sein.

Nachdem, vielleicht etwas zu enthusiastisch, zuerst vor 3 Jahren das Piperazin für die Behandlung von Gicht und Steinleiden empfohlen worden war, ist die Empfehlung von 2 demselben chemisch nahe verwandten Substanzen, Spermin und Lysidin, in neuerer Zeit gefolgt. Über die Wirkung dieser liegen, — über Spermin von Poehl (32) über Lysidin von Grawitz (33) — erst vereinzelte Mitteilungen vor, die mehr klinische Beobachtungen betreffen; man wird deshalb ein abschliessendes Urteil über ihre harnsäurelösende Wirkung im Organismus auf später verschieben müssen. Mit dem Piperazin dagegen sind bereits so viele Versuche (31) angestellt, dass man den Wert desselben wohl übersehen sollte.

Ich darf diejenigen Beobachtungen, bei denen der therapeutische Effekt allein berücksichtigt ist, umsomehr hier übergehen, als das Urteil der einzelnen Autoren darin weit auseinander geht und nicht ein Einziger ein ausreichend grosses Material zur entgiltigen Beurteilung der Frage vorlegt. Die experimentellen Untersuchungen und Beobachtungen aber, welche den Umfang der harnsäurelösenden Kraft des Piperazins im Organismus festzustellen gesucht haben, müssen hier Erwähnung finden, da sie manche uns interessierende, für die Pathogenie der Gicht bedeutungsvolle Momente nahe berühren.

Obwohl für die Heilung der Gicht und der Harnsteine von entscheidender Bedeutung nur die Frage ist, ob Piperazin einmal gebildete Harnsäure- und Uratkonkretionen wieder aufzulösen vermag, sind in den experimentellen Arbeiten 2 Fragen: 1. ob Piperazin die Bildung harnsaurer Ablagerungen verhindert und 2. ob es ausgebildete wieder lösen kann, behandelt.

Übereinstimmend haben Meisels (29) und Biesenthal (30) auf Grund grösserer Versuchsreihen behauptet, dass die Harnsäureablagerungen, die bei Vögeln nach Injektionen mit Chromsäure entstehen, ganz ausbleiben oder wenigstens nur einen viel geringeren Umfang erreichen, wenn man gleichzeitig in ausreichender Dosis Piperazin den Tieren beibringt. Es ist gewiss unberechtigt — Mendelsohn (31) hat dagegen sogleich Einspruch erhoben, — hier von »Heilung künstlich erzeugter Gicht« zu sprechen, wie Biesenthal es gethan. Die durch Chromsäure hervorgerufenen Harnsäureablagerungen sind erstens noch keine richtige Gicht

und zweitens ist ein Heilungsvorgang, eine Wiederauflösung der Konkretionen nicht streng erwiesen.

Ihre Bedeutung aber behalten die Versuche trotzdem. Sie beweisen, dass das Zustandekommen harnsaurer Ablagerungen im Organismus verhütet werden kann durch die Anwesenheit des Piperazins, und wenn die in den Tierversuchen angewendeten Piperazinmengen auch verhältnismässig viel zu gross sind, um die Verabreichung von entsprechenden Dosen beim Menschen je zuzulassen, so ist doch nicht ausgeschlossen, dass die kleineren, hier erlaubten Dosen, in geringerem Umfang natürlich, aber in der gleichen Richtung eine Wirkung entfalten können, die zur Verhütung der Gichtablagerungen schon genügt. Die Hoffnung, dass die organischen Basen für die Prophylaxe der Gicht dadurch Bedeutung gewinnen können, ist umsomehr berechtigt, als die neueren Basen, speziell das Lysidin, die harnsäurelösende Kraft des Piperazins noch weit übertrifft.

Die Frage, ob die organischen Basen imstande sind, harnsaure Ablagerungen in den Geweben, Gichttophi und dergl. wieder zur Auflösung zu bringen, hat man mehrfach durch die Beobachtung der Harnsäureausscheidung im Urin während des Gebrauchs der Mittel zu entscheiden versucht. Man erwartete eine Mehrausscheidung zu finden, wenn aus den Harnsäuredepôts im Körper Harnsäure ausgeschwemmt würde.

Diese Mehrausscheidung ist durchweg ausgeblieben. Wollte man deshalb die Möglichkeit bestreiten, dass trotzdem Harnsäure aus den Ablagerungen gelöst worden sein könne, so würde man einem starken Irrtum verfallen. Harnsäure, die in die Zirkulation gelangt, braucht nicht als solche im Urin ausgeschieden zu werden. Das beweisen schon die Versuche von Frerichs und Wöhler, bei denen harnsaure Salze Tieren intravenös einverleibt wurden und trotzdem keine Harnsäurevermehrung, sondern lediglich geringe Zunahme des Harnstoffs sich fand. An der Mehrausscheidung von Harnstoff werden wir bei dessen physiologischen Schwankungen beim Menschen die Ausschwemmung der Harnsäure aus den Ablagerungen und ihren Übertritt in die Zirkulation nicht wahrnehmen können, und so fehlt uns zunächst jedes Mittel, durch exakte quantitative Stoffwechselanalysen einen Beweis für die Einwirkung der organischen Basen auf die Uratablagerungen in den Geweben zu führen. Wer deshalb, wie Grawitz, allein auf die klinische Beobachtung, — wenn sie das Schwinden des Gicht-Tophi so deutlich wie in seinem Falle erkennen lässt, — sein günstiges Urteil über die Wirkungsweise der genannten Mittel gründet, wird damit vorerst das Richtige getroffen haben.

Man wird erwarten dürfen, dass bei Harnsäurekonkretionen innerhalb der Harnwege, bei harnsauren Nieren- und Blasensteinen, die

lösende Wirkung der organischen Basen in einer Zunahme der Harnsäure im Urin sich äussern müsse. Die Möglichkeit, dass die gelöste Harnsäure, im Organismus weiter zersetzt werde, kommt hier ja nicht in Betracht. Ob aber bei den physiologischen Schwankungen der täglichen Harnsäureausscheidung die geringe Zunahme, um die es sich allein handeln kann, wahrnehmbar sein wird, erscheint mir zweifelhaft. Untersuchungsreihen darüber liegen nicht vor, und so dürfte hier wie bei der Gicht, der Erfahrung in der Praxis und nicht dem quantitativen Stoffwechselversuch die Entscheidung anheim zu geben sein, ob die organischen Basen zur Auflösung von Harnsäure-Ablagerungen im Organismus imstande sind.

Will man dem Ergebnis des reinen Laboratoriumversuches die Entscheidung überlassen, dem Versuche, ob auch im Reagensglas die organischen Basen harnsäurelösende Eigenschaften entfalten, wenn man sie genau unter den gleichen Bedingungen mit Harnsäure und harnsauren Salzen zusammenbringt, unter denen sie auch im Organismus auf die Harnsäurekonkretionen einwirken, so ist allerdings das Urteil über die harnsäurelösende Kraft der organischen Basen schon gesprochen. Mendelsohn, dem wir die Versuche darüber verdanken, hat gefunden, dass bei Gegenwart von Harn das Piperazin sofort seine harnsäurelösende Kraft vollständig verliert. An eine Auflösung von Harnsäure-Konkretionen innerhalb der Harnwege durch diese organische Base ist nach Mendelsohn deshalb gar nicht zu denken.

Über Lysidin mit seiner das Piperazin übertreffenden harnsäurelösenden Kraft sind analoge Versuche — soviel ich sehe, — noch nicht angestellt. Doch ist nach den oben dargelegten Verhältnissen für dasselbe ebenso wie für das Piperazin von vorn herein ausgeschlossen, dass es im Harne in grossem Mafsstab seine harnsäurelösende Kraft entfalten kann, selbst wenn es in der ganzen verabreichten Menge unzersetzt in demselben zur Ausscheidung kommt. Neben ihm nehmen die andern viel reichlicher im Harne enthaltenen Alkalien ein gut Teil der Harnsäure in Anspruch, ausser der Harnsäure nehmen die andern, die Harnsäure weit überwiegenden Säuren, namentlich die HCl, die organische Base in Beschlag. Nur ein kleiner Teil derselben wird als leicht lösliches harnsaures Lysidin resp. Piperazin im Urin enthalten sein und sehr wahrscheinlich dürfte dessen Löslichkeit durch den Reichtum des Harnes an Natronsalzen die, wie Roberts nachwies, die Lösung der harnsauren Salze ausserordentlich beeinträchtigen, noch erheblich vermindert werden.

Wenn ich einige eigene Beobachtungen für die Frage verwerten darf, so muss ich dem Lysidin — über Piperazin habe ich keine Er-

fahrung — einen geringen, aber deutlichen Einfluss auf die Lösungsbedingungen der Harnsäure im Urin in günstigem Sinne zuerkennen.

Bei meinen Versuchen über den Einfluss des Nucleins der Nahrung auf die Harnsäurebildung sah ich bei einer Versuchsperson an den Tagen, wo durch Thymusgenuss grosse Harnsäureausscheidung zuwege gebracht war, einen bedeutenden Teil der im Urin enthaltenen Harnsäure spontan beim Stehen des Harnes kristallinisch ausfallen. Bei einem Harnsäuregehalt von 1,86 g, 1,85 g, 1,29 g fielen an den betreffenden Tagen 1,42 g, 1,47 g, 0,96 g reine kristallisirte Harnsäure aus dem Harne aus. Als bei Wiederholung des Versuches gleichzeitig 5 g Lysidin pro Tag gereicht wurde, betrugen die Harnsäuremengen, die spontan ausfielen, nur 0,03 g, 0,87 g und 0,29 g, obwohl der absolute Gehalt an Harnsäure noch grösser war als in dem ersten Versuch (1,64 g, 1,86 g, 2,4 g Harnsäure).

Eine harnsäurelösende Eigenschaft hatte das Lysidin dem Urin gewiss nicht mitgeteilt. Es konnte ja seine eigene, allerdings recht reichliche Harnsäuremenge nicht einmal in Lösung halten. Die Lösungsbedingungen der Harnsäure im Urin waren aber doch an den Lysidintagen ungleich günstiger als zuvor. Ich beziehe diesen Effekt im Wesentlichen auf die verringerte Acidität des Urins. Wenn derselbe auch an den Lysidintagen noch stark sauer war, so war an dem Verhältnis, in dem saure und neutrale Phosphate in ihm zu einander enthalten waren, doch eine deutliche Abnahme der Acidität an den Lysidintagen zu erkennen. Die Bedeutung des Gehalts an einfach saurem, d. i. neutralem phosporsaurem Salz für die Abscheidbarkeit der Harnsäure, bezw. der günstige Einfluss desselben auf die Lösungsverhältnisse der Harnsäure im Urin, ist durch die schon erwähnten Untersuchungen von Zerner sicher gestellt.

So kann man also die deutlich hervorgetretene Wirkung des Lysidins lediglich damit erklären. Eine entsprechende Dose eines anorganischen Alkali müsste dann den gleichen Einfluss haben, was noch in einer diese Verhältnisse berücksichtigenden Versuchsreihe festgestellt werden muss. Jedenfalls ist eine Besserung der Lösungsbedingungen der Harnsäure hervorgetreten und ich kann mir nicht denken, dass Piperazin diese wohl lediglich auf seiner basischen Eigenschaft beruhende Wirkung nicht ebenfalls im Urin entfalten soll. Wie weit diese in der Therapie oder wenigstens in der Prophylaxe der Harnstein-Erkrankungen zu verwerten ist und ob sie gegenüber der Wirkung der anorganischen Basen einen Vorzug hat, steht noch dahin.

## Zur Theorie der Gicht.

An Gichttheorieen hat es niemals gefehlt. Erst von dem Zeitpunkte ab, wo nicht allein vage Spekulation, sondern exakte klinische Beobach-

tung und das Ergebnis chemischer Analysen zur Grundlage der theoretischen Erörterungen wurden, verdienen die ausgesprochenen Ansichten unsere Beachtung.

Ich übergehe deshalb die, namentlich von französischen Autoren, entwickelten Anschauungen (Bouchard (34), Rendu (35), nach welchen allgemeine Ernährungsstörungen, verlangsamter Stoffwechsel, unvollständige Oxydation des Nahrungseiweisses und dergleichen mehr, die ursächlichen Momente für die gichtische Erkrankung abgeben sollen. Garrods Nachweis der Harnsäure im Blute der Gichtiker schuf erst den Boden für eine annehmbare Gichttheorie. Die ganz präzisen Fragen: »Woher stammt die Harnsäureansammlung im Blute und unter welchen Umständen veranlasst sie die typischen gichtischen Krankheitserscheinungen?« verlangten jetzt eine Beantwortung.

Garrod nahm an, dass eine temporäre oder andauernde Schwäche der Harnsäure-ausscheidenden Funktion der Niere, die Ansammlung von dieser Substan zim Blute bewirke; dass sie durch übermässige Bildung noch begünstigt werden müsse, hält er nicht für notwendig.

Alle Erscheinungen der Gicht, sowohl die entzündlichen Erscheinungen des akuten Gichtanfalles, wie die Veränderungen beim chronischen Verlaufe der Krankheit, sind nach ihm Folgen der übermässigen Anhäufung der Harnsäure im Blute und der Ablagerung von Sodaurat in den Geweben.

Auch Ebstein (12) vertritt die Ansicht, dass eine Vermehrung des Harnsäure-Gehaltes des Blutes die Ursache der gichtigen Gelenkentzündungen und der anderen Erscheinungen sei. Die allgemeine HarnsäureStauung im Blute entsteht nach ihm in der grossen Mehrzahl der Fälle von primärer Gelenkgicht jedoch durch vermehrte Harnsäure-Bildung, nur bei den seltenen Fällen von primärer Nierengicht mag eine Harnsäure-Retention infolge ungenügender Ausscheidung zustande kommen. Die vermehrte Harnsäure-Bildung aber ist durch die Entstehung von Harnsäure an abnormer Stelle im Organismus, in den Muskeln und im Knochenmark zu erklären. »Wenn nun die in den Lymphwegen der Haut, der Knochen und der Muskeln der Gichtkranken in vermehrter Menge sich bewegende Harnsäure durch irgend eine der zahlreichen Gelegenheitsursachen sich staut, was gleichzeitig an verschiedenen Stellen des Körpers geschehen kann, so werden dadurch funktionelle, akute oder chronische Reizzustände, beziehungsweise aber auch dauernde irreparable Organveränderungen eintreten können. Wenn die Stauung in den Lymphbahnen bis zu dem Grade sich steigert, dass ein Stillstand, eine Stase der Säftebewegungen und damit der Fortbewegung der Harnsäure entsteht, so ent-

wickelt sich ganz akut und plötzlich der typische Gichtanfall (14 p. 123, 18).« Ebstein stützt sich hier, bei der Beurteilung der Wirkung der lokalisierten Harnsäure-Stauung auf die Ergebnisse seiner Tierversuche, in denen er die giftige Wirkung der Harnsäure auf die Organe und Gewebe nachweisen und von ihrer Fähigkeit, neben hyperämischen Zuständen, entzündliche und nekrotisierende Prozesse einzuleiten, sich überzeugen konnte. »Die Harnsäure wirkt also als chemisches Gift und sobald die in den Lymphbahnen des Unterhautzellgewebes stagnierenden harnsäurereichen Säfte nicht nur entzündungserregend, sondern auch nekrotisierend wirken, entstehen in den abgestorbenen Gewebspartien Ablagerungen von sauren und harnsauren Salzen, indem sich das für gewöhnlich in den Säften zirkulierende neutrale harnsaure Natron — und zwar wie ich angenommen habe unter dem Einfluss der sauren Reaktion des abgestorbenen Gewebes — in saures harnsaures Natron umsetzt«. Gegen Ebsteins Theorie sind mannigfache Einwände erhoben worden. Zunächst erscheint seine Beobachtung im Tierexperiment, die Nekrosen, die bei Vögeln nach Unterbindung der Ureteren infolge der enormen Harnsäure-Stauung auftreten, nicht für die Beurteilung der Wirkung mafsgebend, welche die geringe Vermehrung der Harnsäure im Blute des gichtkranken Menschen auf dessen Gewebe ausübt. Dass erst der Eintritt saurer Reaktion des nekrotisierenden Gewebes das Ausfallen der harnsauren Salze bedingt, muss, nachdem man mehrfach alkalische Reaktion in erweichten Tophi nachgewiesen hat (v. Noorden), mindestens als zweifelhaft betrachtet werden, wie denn die Ebsteinschen Anschauungen von der chemischen Natur der harnsauren Verbindungen, die im Blute kreisen, überhaupt nach Roberts' Untersuchungen nicht mehr zutreffend sind. Schliesslich ist die hypothetische Annahme abnormer Stätten der Harnsäure-Bildung im Knochenmark und in den Muskeln, oder wenigstens einer abnorm vermehrten Harnsäurebildung an diesen Stätten, nicht mit der viel wahrscheinlicheren Horbaczewskischen Theorie in Einklang zu bringen, nach der überall im Körper, namentlich aber in den zellreichen Organen, die Harnsäurebildung statt hat.

Pfeiffer sieht ebenfalls, wie Ebstein und Garrod, in der Harnsäure die Ursache der gichtischen Erscheinungen. Im Gegensatze zu Ebstein glaubt er jedoch nicht an eine vermehrte Harnsäure-Bildung, sondern an eine Aufspeicherung derselben in den Geweben infolge mangelhafter Ausscheidung. Die Harnsäure wird, seiner Ansicht nach, bei Gichtkranken in einer schwer löslichen Modifikation gebildet und deshalb nicht, dem Umfange ihrer Bildung entsprechend, ausgeschieden. Daher die Übersättigung des Blutes mit Harnsäure. Diese bewirkt oft ohne alle irritativen Symptome in den Geweben Ablagerungen von harnsauren

Salzen, für deren Lokalisation vor allem Traumen mafsgebend sind. Dass eine durch Harnsäure bewirkte Nekrose der Gewebe der Uratablagerung vorausgeht, bestreitet Pfeiffer, weil nur harnsaure Alkalien im Blute zirkulieren und diese in der Konzentration, in welcher sie im Blute enthalten sind, nicht irritierend zu wirken vermögen. Die Experimente, auf deren Ergebnis Pfeiffer seine Theorie des akuten Gichtanfalls gründet, sind folgende: Spritzte er einem gesunden Individuum eine Lösung von harnsaurem Salz in das subkutane Gewebe ein, so entstanden nur geringe Schmerzen und Irritation, die noch erheblich gelindert werden, wenn gleichzeitig durch Verabreichung von Säuren in grösseren Dosen die Alkalescenz der Säfte herabgesetzt wird. Andererseits steigert die gleichzeitige Zufuhr von Alkalien die Beschwerden. Genau in derselben Weise soll während der gichtischen Attake, infolge der gesteigerten Akalinität, reichlicher als sonst Harnsäure im Blute kreisen und die bekannten Beschwerden hervorrufen, die durch Säuren, namentlich Salicylsäure, zu besänftigen sind, während Alkalien sie heftiger werden lassen.

Eine Wiederholung und Bestätigung der Pfeifferschen Versuche ist, wie ich sehe, bis jetzt noch nicht erfolgt. Nur in Haigs Arbeiten, die übrigens auch noch der Nachprüfung bedürfen, finden sich verwandte Anschauungen ausgesprochen.

Haig (4) hat in umfangreichen Untersuchungen die Schwankungen der Harnsäure-Ausscheidung unter dem Einfluss von Diätveränderungen und von Arzneimitteln studiert und ist dabei zu ganz bestimmten und präzisen Schlüssen gelangt. Deren Annahme wird man jedoch davon abhängig machen müssen, ob man seine ebenso bestimmten, durch Versuche nicht hinreichend erwiesenen Voraussetzungen unbedingt acceptieren und als zutreffend ansehen will. Haig kennt nicht die Fähigkeit des Organismus, Harnsäure zu zerstören. Jedes Miligramm Harnsäure, das zu irgend einer Zeit im Organismus gebildet wurde, jedes Milligramm, das mit der Nahrung je eingeführt wurde, muss im Urin abgeschieden werden, sofern es nicht im Körper zur Ablagerung kommt. Ein anderer Weg, sich der Harnsäure zu entledigen, soll dem Organismus nicht zur Verfügung stehen. Nimmt man dazu, wie Haig, noch an, dass aus dem mit der Nahrung eingeführten eiweisshaltigen Material der Organismus stets in demselben Verhältnis Harnsäure und Harnstoff produzirt (1 : 33), so vereinfacht man sich die Beurteilung der Verhältnisse allerdings sehr, und nur so ist die Sicherheit und Eindeutigkeit zu erklären, mit der Haig jede Schwankung in der Harnsäureausscheidung, die er bei seinen Versuchen beobachtet, sofort und in ganz bestimmter Weise für seine Anschauung verwertet, wo jeder Andere, der seine Voraussetzungen nicht unbedingt acceptiert, sich der Erwägung nicht entziehen könnte, dass noch ganz

andere Momente, die Bildung der Harnsäure, der Umfang, in dem die gebildete Harnsäure wieder zerstört wird, und dergleichen, mit in Betracht gezogen werden müssten.

Nach Haig ist bei gleichbleibendem Gehalt der Nahrung an Eiweiss, aus dem ja stets in gleichem Verhältnis Harnsäure gebildet werden muss, und bei der gleichen Zufuhr von präformierter Harnsäure und verwandten Substanzen die Harnsäureausscheidung allein abhängig von den Löslichkeitsbedingungen, die die Harnsäure im Blute findet. Sind diese sehr ungünstige, so tritt die Harnsäure sehr rasch aus der Zirkulation aus, wird in den Organen (Milz, Leber, Gelenken) abgelagert, während durch die Nieren bei dem resultierenden geringen Harnsäuregehalt des Blutes nur wenig Harnsäure den Organismus verlässt. Findet dieselbe im Blute andererseits gute Lösungsbedingungen, so wird im Gegenteil von der in den Organen früher deponierten und dort aufgespeicherten Harnsäure noch etwas in Lösung übergehen und das harnsäurereiche Blut viel Harnsäure durch die Nieren nach aussen treten lassen. —

Entspricht, wie es bei rationeller Lebensweise der Fall ist, die Harnsäureausscheidung jederzeit der Menge der in der Nahrung präformierten und der aus dem Nahrungseiweiss hervorgegangenen Harnsäure, so können sich keine Harnsäure-Depôts in den Organen bilden. Sind diese aber erst zustande gekommen, so kann jeder Einfluss, der im Blute günstigere Lösungsbedingungen für die Harnsäure herstellt, durch Auflösung dieser in den Organen deponierten Harnsäure eine Überladung des Blutes mit Harnsäure in die Wege leiten. Es äussert sich diese, nach Haig, in einer ganzen Reihe von subjektiven und objektiven Beschwerden. (Kopfweh, Müdigkeit, gesteigerter Blutdruck, Pulsverlangsamung etc.) Von allen diesen Beschwerden ist das Individuum sofort dadurch zu befreien, dass man sein Blut von Harnsäure »reinigt«, d. h. den Harnsäuregehalt seines Blutes vermindert durch Wiederherstellung ungünstiger Lösungsbedingungen für dieselbe. Die Mittel kennen zu lernen, die dazu dienen können, und die Einflüsse zu eruieren, die andererseits zu Harnsäureüberladung des Blutes führen, wird man mit Haig für eine wichtige Aufgabe der experimentellen Pathologie halten, wenn man auch weder die vorübergehenden Beschwerden, noch alle die dauernden schweren Allgemeinstörungen, wie er, nur auf die Anwesenheit von Harnsäure im Blute zurückzuführen sucht (Epilepsie, Konvulsionen, Hysterie, Depressionszustände, Asthma und Bronchitis, Dyspepsie, Raynaud'sche Krankheit, paroxysmale Hämoglobinurie, schwere Anämie, Nephritis und Diabetes).

Allein die Art und Weise, wie man sich das Zustandekommen der gichtischen Beschwerden nach Haigs Ansicht erklären soll, mag hier Erwähnung finden. Eine leichte Dyspepsie vermindert zunächst die Acidität

des Blutes und führt durch Auflösung der Harnsäure aus den Organen zu Uricacidämie. Reichliche Nahrungszufuhr nach dem Verschwinden der dyspeptischen Beschwerden steigert die Blutacidität wieder und treibt jetzt die Harnsäure aus dem Blute in die Gelenke, wo sie die entzündlichen Erscheinungen hervorruft.

Haig berichtet, dass er oft, wenn er sich durch den Genuss von Säuren die Beschwerden zu beseitigten suchte, die er auf Harnsäure-Überladung des Blutes bezieht, (Kopfweh, psychische Depression etc.) diese peinigenden, schiessenden Schmerzen in den Gelenken empfunden habe, welche die aus dem Blute vertriebene Harnsäure dort hervorrief.

Hier liegt der Berührungspunkt, den Haigs Anschauungen mit denjenigen Pfeiffers haben. Dieser nimmt an, dass infolge einer besonderen schwer löslichen Modifikation, in der die Harnsäure beim Gichtiker gebildet werde, ihre Ausscheidung durch die Nieren ungenügend sei. Haig setzt ebenfalls eine Harnsäure-Retention im Körper der Gichtkranken voraus, die durch die frühzeitige Abscheidung derselben aus dem Blute und durch ihre Ablagerung in den Organen bedingt sein soll. In der Bedeutung, welche die im Organismus des Gichtikers aufgespeicherte Harnsäure gelegentlich, wenn sie bei Zunahme der Alkalinität des Blutes in Zirkulation tritt, für die Genese des Gichtanfalls gewinnen kann, stimmen beide Autoren überein.

Die Prädisposition der Gelenke für die gichtische Erkrankung, speziell für die Harnsäureablagerungen, hat bei den verschiedenen Autoren in sehr verschiedener Weise ihre Erklärung gefunden.

Von denjenigen Autoren, die in einer Überladung des Blutes mit Harnsäure die Hauptursache des Gichtanfalls und der harnsauren Ablagerungen erblicken, hat Garrod die geringe Vaskularität der Gewebe, die von den Ablagerungen befallen werden, betont und ganz besonders auf die ungünstigen Zirkulationsverhältnisse hingewiesen, welche die am häufigsten befallenen Gelenke, das Metacarpophalangealgelenk der grossen Zehe in erster Linie, darbieten.

Pfeiffer beschuldigt Traumen und äussere Einwirkungen (Kälte etc.), denen die prädisponierten Gelenke häufig ausgesetzt sein sollen, als die Ursache ihrer gichtischen Erkrankung. Nach Ebstein soll die abnorme Harnsäurebildung im Knochenmark für die lokale Harnsäurestauung in der Umgebung der Gelenke verantwortlich zu machen sein, durch welche nach seiner Ansicht der Gichtanfall eingeleitet wird. Ebsteins Ansicht leitet über zu den Anschauungen derjenigen Autoren, die nicht die allgemeine Vermehrung der Bluthaarnsäure für den akuten Gichtanfall und seine Folgeerscheinungen verantwortlich machen, sondern auf eine vermehrte lokale Harnsäurebildung die Uratablagerungen zurückführen.

Ord nimmt an, dass die Harnsäure in den Entzündungsherden sich bildet, zum Teil dort deponiert, zum Teil auch ins Blut aufgenommen wird. Cantini glaubt, dass in der Gicht in erster Linie die Knorpel und das periartikuläre Gewebe (Ligamente, Sehnen etc.) reichlicher Harnsäure produzieren. Bei der Gefässarmut und den schwierigen Zirkulationsverhältnissen dieser Gewebe soll eine besondere Langsamkeit des Stoffwechsels dort Platz greifen, bei welcher als unvollkommenes Oxydationsprodukt Harnsäure an Stelle des Harnstoffs gebildet wird.

Präziser hat v. Noorden eine ähnliche Ansicht zu einer Gichttheorie ausgearbeitet. Er sagt: »Bei der Gicht kommt es aus unbekannten Gründen in den Geweben zu Veränderungen, welche teils den Charakter der Entzündung, teils den Charakter der Nekrose tragen. Diesen Vorgängen ist ein charakteristischer, d. h. nur bei der Gicht vorkommender chemischer Stempel aufgeprägt, welcher die örtliche Entstehung von Harnsäure aus dem Eiweiss der erkrankten Gewebszellen ermöglicht, aber nicht unter allen Umständen benötigt. Je nach der Akuität des Prozesses, nach den besonderen Verhältnissen der Zirkulation und je nach der Mitwirkung anderer Nebenumstände kommt es in den spezifisch gichtisch erkrankten Teilen zu reichlicher, spärlicher oder zu gar keiner örtlichen Harnsäurebildung. Die einmal gebildete Harnsäure bleibt zumeist liegen, weil sie in den Säften — trotz ihrer Alkalescenz unlöslich ist; wenn aber, wie es ja vorkommt, harnsaure Niederschläge wieder verschwinden oder sich verkleinern, so dürften nagende Zellen eher die Ursache sein als veränderte Alkalescenz des Blutes. Nach meiner Hypothese wäre die Harnsäurebildung und Ablagerung ein sekundärer, durch die Gegenwart eines besonderen örtlich thätigen Fermentes angeregter Vorgang und vollkommen unabhängig von der Menge und dem Verhalten der an den anderen Stellen des Körpers gebildeten Harnsäure.«

v. Noorden verlässt damit den Boden auf dem alle übrigen Gichttheorien aufgebaut sind, die Anschauung nämlich, dass die Harnsäure eine kausale Beziehung zur Gicht habe. Die Thatsache, »dass irgend ein charakteristisches Verhalten der Harnsäure im allgemeinen Stoffwechsel der Gichtkranken nicht besteht«, hält ihn davon ab, in Übereinstimmung mit den übrigen Autoren die Harnsäure in den ätiologischen Mittelpunkt aller gichtischen Erscheinungen zu rücken, sie für die Causa peccans bei den gichtischen Gewebsveränderungen zu halten.

Bezüglich der Mengenverhältnisse der Harnsäure im Blute, auch der Harnsäureausscheidung im Urin trifft v. Noordens Einwand zu. Ein charakteristisches Verhalten derselben tritt bei den Gichtkranken nicht hervor. Ob aber in der Ablagerung von harnsauren Salzen in den Geweben der Gichtiker nicht ein charakteristisches Verhalten der

Lösungsverhältnisse der Harnsäure zum Ausdruck kommt, müsste doch erst noch geprüft werden. Die hier in Betracht kommenden Faktoren sind uns viel zu wenig bekannt, um klar übersehen zu werden; am nächsten liegt es, an besondere Mischungsverhältnisse der anorganischen Salze zu denken, deren Anwesenheit die Löslichkeit der Harnsäure ja, nach Roberts Untersuchungen, in hohem Mafse beeinflusst, und dass die Gewebe, in welchen die Gichtablagerungen sich finden, zu den Kochsalzreichsten im Organismus gehören und die Natriumsalze die Harnsäurelöslichkeit im Blutserum am meisten beeinträchtigen, ist ein Zusammentreffen, das sehr für diese Auffassung spricht. Roberts hat dasselbe auch zu einer recht plausibeln Erklärung der Topographie der Harnsäureablagerungen verwertet. (26, S. 103).

Gegen jede rein humorale, rein chemische Auffassung der Gicht-Pathogenie spricht sich Duckworth aus. Er bezeichnet Gicht als »a neuro humoral Disease«. Ohne zu verkennen, dass die neueren Untersuchungen die Beziehungen der Harnsäure zur Gicht klar erwiesen haben, glaubt er jedoch, dass die veränderte Blutmischung allein nicht ausreiche, alle Erscheinungen bei der Gicht unmittelbar zu erklären und so bemüht er sich, alles zusammenzutragen, was für die Auffassung der Gicht als einer Neurose sprechen könnte.

Ich muss vorausschicken, dass Duckworth wie auch andere englische Autoren — auch bei Haig finden wir diese Anschauung — Gicht nicht streng von anderen Gelenkerkrankungen trennt, wenn er auch nicht, wie Haig, den akuten multiartikulären Gelenkrheumatismus für eine Wirkung der Harnsäure auf die Gelenke hält.

Da aber Gicht und die meisten chronischen Gelenkerkrankungen (Arthritis deformans, Osteoarthritis, Malum senile coxae etc.) für ihn nur »Auswüchse an demselben arthritischen Stamme« sind, so wird es ihm nicht schwer, mancherlei Beziehungen zwischen Erkrankungen der Gelenke und solchen des Nervensystems herauszufinden. Dass deren Bedeutung für die nervöse Pathogenese der Gicht zum mindesten sehr zweifelhaft ist, erhellt, wenn ich ein Beispiel zitiere: die Arthropathien bei Tabes. Man kann diese in ihrer neurotischen Natur am besten erkannten Gelenkerkrankungen doch nur recht gezwungen mit den gichtischen in Parallele setzen. Dass das Vorkommen nervöser Beschwerden bei der Gicht (Migräne, Angina pectoris u. dergl.) ebensowenig für den nervösen Charakter der Krankheit beweisend ist wie die Bedeutung, welche die Heredität für sie hat, ist selbstverständlich, und so dürfte Duckworths Anschauung wenig Anklang finden. Wir können weder die ererbte Gicht als eine primäre Neurose des Zentralnervensystems ansehen, noch die erworbene

als eine sekundäre Erkrankung der Nervenzentren infolge von mangelhafter Blutbeschaffenheit (Harnsäureüberladung).

In früheren Arbeiten ging Duckworth sogar soweit, den Sitz der der Gicht zu Grunde liegenden Erkrankung des Zentralnervensystems an einer bestimmten Stelle in den Medulla oblongata anzunehmen. Jetzt verzichtet er darauf, das Zentrum der nervösen Störungen in einen bestimmten Teil des Gehirns oder Rückenmarks zu verlegen und hält es selbst nicht mehr für angezeigt, eine derartige Allgemeinerkrankung wie die Gicht auf eine umschriebene Stelle des Zentralnervensystems zurückzuführen. Sein Bedürfnis, den rein humoralen, chemischen Anschauungen über die Gichtpathogenese etwas neues hinzuzufügen, wird vielfach verstanden werden. Die Mengenverhältnisse der Bluthamsäure sind in der That nicht ausreichend, weder zur Erklärung der klassischen Erscheinungen der typischen Gicht, noch zum Verständnis der mannigfachen atypischen Äusserungen der gichtischen Diathese. Ob aber gerade die Betonung des nervösen Elementes in der Gicht, die Duckworth beliebt, sehr glücklich ist, erscheint mir zweifelhaft.

## Klinische Symptomatologie und pathologische Anatomie der Gicht.

Den vielen trefflichen Schilderungen der Krankheit, die wir englischen Autoren verdanken, ist wenig bemerkenswertes in den letzten Jahren zugefügt worden. Die klassischen Darstellungen der Krankheit durch Garrod, Sydenham, Scudamore sind heute noch nicht übertroffen.

Während die älteren Autoren ihr Thema meist enger gefasst haben und sich darauf beschränken, die Gicht mit ihren prägnanten Symptomen des akuten Gichtanfalles zu schildern, höchstens die sekundären Erkrankungen der Nieren und des Herzens und die Störungen der allgemeinen Ernährung daran anzuknüpfen, begegnen wir bei den neueren Autoren vielfach der Neigung, alle krankhaften Zufälle, die sich im Leben eines Gichtikers ereignen, der Gicht zuzurechnen. Die ererbte gichtische Disposition soll jeder Alteration der Gesundheit des betreffenden Individuums ihren besonderen Stempel aufdrücken. Einige gehen sogar soweit, in jeder krankhaften Erscheinung die Äusserungen einer larvierten, deplazierten, kurz einer atypischen Gicht zu erblicken.

Man wird gut thun, die typischen Symptome der wahren Gicht von den Beschwerden der harnsauren resp. gichtischen Diathese klinisch zu trennen, auch in der Beurteilung der pathologisch-anatomischen Veränderungen, die den letzteren zu Grunde liegen sollen, vorsichtig zu sein.

Die pathologische Anatomie der echten Gicht ist von Garrod ausführlich behandelt worden, die Kenntnis der charakteristischen Gelenkveränderungen verdanken wir ja wesentlich seinen Schilderungen. Eine eingehende Darstellung der pathologisch-anatomischen Prozesse, namentlich ihrer Genese, hat sodann Ebstein gegeben, der auch die hauptsächlichen Organveränderungen, die im Gefolge der primären Gelenkgicht auftreten, behandelt. Ganz besonders sind seine Beobachtungen und Mitteilungen über die pathologische Anatomie der Nieren bei Gicht bemerkenswert.

Eine treffliche Zusammenstellung der pathologisch-anatomischen Befunde bei Gicht giebt Rendu. Auch die Bearbeitung des Gegenstandes von Le Gendre ist umfassend. Entgegen der vielfach vertretenen Meinung, (v. Noorden u. a.), dass das Zentralnervensystem frei von Harnsäureablagerungen bei Gicht sei, sind in den französischen Arbeiten doch eine ganze Anzahl von Befunden zusammengestellt, bei denen das Gegenteil beobachtet wurde, so die Beobachtungen von Watson, Dufour und Gairdner, wo Uratablagerungen in den Meningen vorhanden waren, der Befund von Uratkristallen in der Cerebrospinalflüssigkeit durch Cornil und von Harnsäure in einem cerebralen Erweichungsherd eines Gichtikers durch Moore, die Beobachtung von Olivier, bei der Harnsäuredepôts auf der Aussenfläche der Dura mater spinalis lagen, und endlich von Schroeder, van der Kolk, bei der das Neurilemm peripherer Nerven mit Natriumurat infiltriert war.

Am ausführlichsten ist die pathologische Anatomie der Gicht neuerdings von Duckworth behandelt worden, dessen Buch »A Treatise on Gout« durch eine sehr gelungene Übersetzung von Dippe auch dem deutschen Leserpublikum zugänglich gemacht worden ist. Die Darstellung enthält viele originelle Beobachtungen und interessante Details, die auch durch gute Abbildungen anschaulich gemacht sind. Im Gegensatz zu Ebstein glaubt Duckworth, dass der Ablagerung harnsaurer Salze im Knorpel keine Veränderung vorausgegangen sein muss, sodass nach dem Auswaschen der Uratkristalle der zurückgebliebene Knorpel wie normaler aussehen kann. Nur nach massenhafter Ablagerung findet er nach Beseitigung der Urate durch Säuren einen Knorpeldefekt und ganz ausnahmsweise nur beobachtete er eine von der Oberfläche in das Innere hineinziehende röhrenförmige Höhle, wie sie Ebstein als Nekrose bezeichnet hat. Weil in der Umgebung dieser alle Reizerscheinungen fehlen, will Duckworth sie nicht zu den Gichtnekrosen rechnen und glaubt, dass lediglich ein Übermafs der abgelagerten Harnsäure den Zerfall verursacht hat, der nach der mechanischen Entfernung jetzt auch zu erkennen ist. Dass die zirkulierende Harnsäure schon Nekrosen setzt, gibt er nicht zu.

Den sekundären Veränderungen, welche, abgesehen von den Uratablagerungen, an den Gelenken bei der Gicht sich abspielen, widmet Duckworth seine ganz besondere Aufmerksamkeit. Nach seinen Untersuchungen sind die Randauswüchse an den Gelenkenden, auf welchen oft die Auftreibung der gichtischen Gelenke beruht, echte Exostosen. Sie haben keine Beziehungen zu den uratischen Ablagerungen der aufgetriebenen Knochen, enthalten auch meist nichts dergleichen. Es erfolgt augenscheinlich zunächst eine Wucherung des Knorpels, der später durch ein Gewebe ersetzt wird, das sich bei mikroskopischer Untersuchung als echter Knochen erweist. Es macht den Eindruck, als wäre die Epiphyse an umschriebener Stelle übermäfsig gewachsen. Sie schiebt den Knorpel vor sich her. An der Spitze fehlt dieser meist ganz und ist durch eine dünne Lage von fibrösem Gewebe ersetzt, das sich vom Periost und der Synovialmembran herleitet.

Im Gegensatz dazu sind die Randauswüchse bei der chronischen rheumatischen Arthritis nach Duckworth Ecchondrosen. Sie bestehen gewöhnlich aus Faserknorpel, mögen in ihren tieferen Schichten gelegentlich auch verkalkt sein, zeigen aber nur in seltenen Fällen richtige Knochenstruktur. Dr. Wynne, der Mitarbeiter Duckworths, glaubt, dass die Wucherungen bei dem Rheumatismus Ausdruck einer nervösen Dystrophie sind, während sie bei Gicht doch insofern mit der Harnsäure zusammenhängen sollen, als vielleicht harnsäure Ablagerungen in der Nachbarschaft oder das mit Harnsäure überladene Blut den Knochen reizen und so zu echter Exostosenbildung führen.

Beachtenswert ist weiterhin, was Duckworth über die Distorsion der Gelenke, die Verkrümmungen der Finger und Zehen bei der Gicht sagt. In Bezug auf ihre Genese schliesst er sich der Ansicht Charcots an, nach der von den erkrankten Gelenken durch sensible Nerven ein Reflex auf die Bewegungsnerven der Muskeln ausgeübt wird, die den Bewegungen des betreffenden Gelenkes vorstehen. Infolge der spastischen Zusammenziehung einzelner Muskeln, deren Kraft überwiegt, entstehen Verbiegungen, die mit der Zeit zu dauernden fehlerhaften Stellungen werden. Die Abweichungen der Finger nach der Ulnarseite des Vorderarms im Metacarpophalangealgelenk (Seehundsflosse) ist nicht für Gicht charakteristisch; sie kommt bei rheumatischer Arthritis ebenfalls vor, vielleicht sogar noch häufiger; sie findet sich aber auch bei Gicht häufig genug. Stets zeigt sie den chronischen Verlauf des Prozesses an. Ablagerung von Uraten in den verkrümmten Gelenken ist bei Gicht sehr häufig, sie kann aber auch fehlen. Am regelmäfsigsten findet sie sich im Metacarpophalangealgelenk des Zeigefingers. Im grossen und ganzen sind die Verkrümmungen bei der Gicht genau die gleichen wie Charcot sie

für den chronischen Rheumatismus beschrieben hat und ohne Zweifel beherrschen dieselben Gesetze auch bei Gicht und Rheumatismus ihre Entstehung.

Eine jedenfalls seltene Form von Gichtkontrakturen hatte ich letzthin zu beobachten Gelegenheit. Sie betraf einen 75 jährigen Mann, bei dem sich angeblich seit einem Jahre eine eigentümliche Beugekontraktur der Finger an beiden Händen eingestellt hatte. Die Finger waren im Metacarpophalangealgelenk maximal gebeugt, so dass die Grundphalangen fast dem Handteller anlagen, die Endphalangen waren gestreckt und lagen fest angedrückt auf der Volarseite der Handwuzel. Der Daumen war meist über die Finger gelegt, in Adduktionsstellung, manchmal auch in die Hohlhand eingeschlagen. Die Gelenke selbst waren ohne sichtbare Veränderungen, vielleicht das Zeigefingergelenk etwas aufgetrieben. Man konnte, doch war es für den Kranken mit Schmerzen verbunden, die Kontrakturstellung der Finger durch passive Bewegungen vollständig beseitigen und spürte dabei keine Rauhigkeit an den Gelenkflächen. An den Vorderarmen bestand starke Atrophie, auch an den kleinen Handmuskeln, doch nirgends Entartungsreaktion. Die Reflexe waren etwas lebhaft, Sensibilitätsstörungen fehlten ganz.

Während der mehrmonatlichen Beobachtung des Kranken trat eines Tages plötzlich ohne vorausgegangenes Trauma am Metacarpophalangealgelenk des Zeigefingers der linken Hand eine Entzündung auf, die Haut über dem Gelenk war gespannt und glänzend, heiss anzufühlen und druckempfindlich. Auch schien ein kleiner Erguss im Gelenk vorzuliegen. Nach einigen Tagen ging auf Umschläge hin die Entzündung zurück. Sie war der einzige Fingerzeig gewesen, der auf die Natur des Leidens hinweisen konnte. Nachdem der Kranke an einer Broncho-Pneumonie verstorben war, fanden sich im Zentralnervensystem, speziell im Halsmark, nicht eie geringsten pathologischen Veränderungen, auch nicht in den Nerven des Plexus bracchialis, dagegen in den Gelenken der grossen Zehe sowohl wie in den Metacarpophalangealgelenken der Finger, in dem entzündeten Gelenk des Zeigefingers namentlich reichliche Uratablagerungen; auch in dem einen Nierenbecken ein Harnsäuresteinchen. Es hatte sich also um ausgesprochene Gicht gehandelt und man wird nicht anders können als auch die beschriebenen Kontrakturen darauf zurückzuführen, da für sie sonst keine Erklärung zu finden war.

Dass das klinische Bild einer Krankheit, der seit einem Jahrhundert bereits die ausgezeichnetsten Beobachter ihre ganze Aufmerksamkeit gewidmet haben, im grossen und ganzen abgeschlossen ist und einen Zuwachs kaum mehr erhält, kann nicht Wunder nehmen. So finden wir dann in die neueren klinischen Lehrbücher (Hofmann u. a.) meist die klassische Darstellung übernommen, wie sie die besten Kenner der Gicht, die älteren englischen Ärzte, gegeben haben. Der Schilderung der typischen, akuten und chronischen Gicht ist wenig hinzugefügt.

Bemerkenswert erscheint mir allein eine Bemerkung über die Beteiligung des Lymphsystems bei der Gicht. Während frühere Beobachter (Paget) dasselbe stets für intakt erklärt, behauptet Beckart, dass in allen Fällen von echter gichtischer Arthritis die betreffenden Lymphdrüsen abnorm und dauernd geschwollen seien und er legt dieser Lymphdrüsenschwellung diagnostische Bedeutung bei.

Im Übrigen sind lediglich die Beziehungen, welche die Gicht und die gichtische Veranlagung zu andern Krankheiten haben, der Einfluss, den sie auf den Verlauf dieser ausüben und die Weise, in der andere Erkrankungen ihrerseits die Äusserungen der Gicht beeinflussen, in den neueren klinischen Bearbeitungen mehr betont worden.

Vielfach hat, wie oben schon erwähnt, die Neigung alles aus einem Punkte zu kurieren, kritiklose Beobachter dahin geführt, zufällige Komplikationen als gichtische Symptome aufzufassen; aber auch mancher wichtige Zusammenhang ist dadurch aufgeklärt und für die Beurteilung vieler krankhafter Zustände ein wertvolles Material geliefert worden.

Am weitesten hat Duckworth diese Beziehungen der Gicht zu anderen Krankheiten und ihre gegenseitige Beeinflussung gefasst. Fast die Hälfte seines Buches ist ihnen gewidmet. Rheumatismus, Bleivergiftung, Skrofulose und Tuberkulose, Krebs, Syphilis, Diabetes und Glykusurie, Fettleibigkeit, Oxalurie, Leukämie, Purpura und Hämophilie, Verletzungen, Osteïtis deformans, Nervenkrankheiten u. a. m. behandelt er in ihrer Abhängigkeit und in ihren Besonderheiten, die sie durch das gleichzeitige Bestehen gichtischer Veranlagung erleiden.

In ähnlicher Weise hat Haig in seinem Buche: »Uric acid in causation of disease«, ohne sich nach irgend einer Seite eine Grenze zu stecken, ursächliche Beziehungen der Harnsäure zu allen möglichen Krankheiten angenommen. Darauf näher einzugehen können wir uns ersparen.

Als nächstliegende Aufgabe der allgemeinen Pathologie bleibt noch immer für die typischen Erscheinungen der Gicht eine Erklärung zu finden, ehe sie an Erklärungsversuche der vielfachen und wechselnden Begleiterscheinungen herantritt, deren Zusammengehörigkeit mit der Gicht noch nicht einmal erwiesen ist.

4.

# Autointoxikationen bei Tieren.

Von

**W. Eber**, Berlin.

---

Bei den Haustieren kommen 2 Krankheiten vor, welche nach ihrer Entstehung und ihrem Verlaufe als Autointoxikationen aufgefasst werden müssen, nämlich die sog. schwarze Harnwinde des Pferdes und die Gebärparese des Rindes.

Schwarze Harnwinde, Windrehe, Nierenschlag, Kreuzverschlag, Lumbago (Dieckerhoff), Haemoglobinaemia rheumatica (Fröhner) sind Bezeichnungen für eine typische Krankheit, welche vorwiegend schwere Arbeitspferde befällt, sobald sie mehrere Tage bei kräftiger Ernährung im Stalle gestanden haben (Feiertags-, Montags-, Pfingstkrankheit). — Die Tiere bekunden beim Einspannen in der Regel nicht die geringsten Krankheitserscheinungen. Erst wenn sie mehrere hundert Schritt zurückgelegt haben, tritt der Symptomenkomplex plötzlich und unvermittelt hervor. Die Tiere gehen in der Nachhand steif und gespannt oder stürzen nicht selten apoplektiform zu Boden. Schweissausbruch. Unvermögen sich zu erheben. Kruppenmuskulatur bretthart, schmerzhaft. Haut über den erkrankten Stellen ödematös. Die Muskelveränderungen können sich auf den Rumpf, ja bis zu den Vorderextremitäten erstrecken. Am intensivsten erkranken diejenigen Muskeln, an welche die grössten Anforderungen gestellt werden (Eber). Wiederholt bemerkt man eine Körperhälfte von der Erkrankung bevorzugt. — Neben diesen äusseren Erscheinungen findet sich meist Absatz eines roten bis schwarzen Urins (Methämoglobin). Körpertemperatur normal, selten erhöht. Leichte Pulsbeschleunigung. Psyche frei. Appetit meist normal. — Verlauf in der Regel akut, selbst perakut. — Ausgang: Tod, Genesung,

Kreuzschwäche, einseitige Lähmungen. Exitus durch Dekubitus oder Urämie. — Sektion: Entzündliche Degeneration vorwiegend der Muskulatur der Kruppe und Mm. psoas. Blut lackfarben, im Serum häufig Hämoglobin (Fröhner). Harnstoffgehalt vermehrt (Siedamgrotzky-Hofmeister). Milztumor. Leichte Leberschwellung. — Nicht konstant: Verfärbung des Knochenmarkes der Röhrenknochen (Dieckerhoff), hämorrhagischer Infarkt der Nieren, Nephritis. —

Schwarze Harnwinde ist demnach Myositis acuta infolge des durch Kältereiz reflektorisch bis zum Zerfall der Muskelfasern gesteigerten Stoffwechsels in besonders der Kälte ausgesetzten Körperteilen (Fröhner) und deren Folgen. Die Prädisposition gewisser Muskeln liegt nach Ref. in deren erhöhter Arbeitsleistung und der durch Ruhe und intensive Fütterung bedingten Anhäufung einer vorläufig noch hypothetischen »toxigenen« Substanz, welche sich proportional der Energie des sich in den Muskeln abspielenden Stoffwechsels in das Muskelgift verwandelt.

Interessant ist, dass die Erkrankung vermieden werden kann, wenn die Futterrationen bei schweren Pferden an den Ruhetagen herabgesetzt werden und eine, wenn auch nur mässige Bewegung der Tiere veranlasst wird. —

Gebärparese, Kalbefieber, Milchfieber wird beobachtet bei gutgenährten, robusten, milchergiebigen Kühen, welche eine ausnehmend leichte und rasche Geburt überstanden haben. Selten erkranken aus diesem Grunde Erstgebärende, sondern meist Tiere mit dem 3. bis 5. Kalbe. — Die Erkrankung beginnt in der Regel 24 bis 48 Stunden nach der Geburt mit leichten Unruheerscheinungen, welche sich selten bis zu epileptiformen Krämpfen steigern. Die Tiere brechen vielmehr bald zusammen, vermögen sich oft noch einmal zu erheben, um dann in schweren Sopor zu verfallen, der mit klonischen Zuckungen der Nacken- oder der gesamten Körpermuskulatur abwechselt. Der Kopf liegt in den Ruhepausen der Brustwandung an. Cornea unempfindlich. Ptosis. Lähmung der Zunge und des Schlingapparats. Lähmung des Verdauungstraktus. Unterdrückung des Harnabsatzes. — Nach Friedberger und Fröhner, Engel ist die Körpertemperatur im Beginn der Erkrankung leicht fieberhaft erhöht. Im Stadium der Depression sinkt die Temperatur unter die Norm. — Tod durch Gehirn- und Herzlähmung. Mortalität mindestens 50 %. Von den Genesenden sterben noch viele durch Verschluckpneumonie. — Sektion. Häufig fehlen abnorme Befunde, doch sind gefunden worden: Gehirnödem und schmutziggelbe Verfärbung der Grosshirnrinde (von Ref. ebenfalls wiederholt als einzige Veränderung wahrgenommen). Gasblasen in den Blutgefässen der weichen Hirnhaut sind

zuerst von Harms festgestellt und ist deren Anwesenheit vielfach bestätigt. Ob ihnen eine pathognomische Bedeutung zuzuschreiben ist, lässt sich noch nicht ermessen. Die Mehrzahl der Autoren ist geneigt, dem Befunde eine nebensächliche, mehr zufällige Bedeutung beizulegen.

Als Krankheitsursache wird von Frank Gehirnkongestion mit nachfolgendem Ödem infolge zu rascher Uteruskontraktion angenommen. Die Theorie ist durch Schmidt-Mülheim erschüttert. Dieser lässt einen wurstgiftähnlichen Körper in der von der Luft abgeschlossenen Gebärmutter entstehen — eine Anschauung, der auch Friedberger und Fröhner u. A. beigetreten sind. Nach Kaiser kann sich eine toxische Substanz eventuell im Dünndarm bilden. Referent glaubt, dass sich in der Gebärmutter nur die Vorstufe eines Giftes bilde, welche unter besonderen Umständen durch den Tierkörper selbst in eine toxische Substanz übergeführt werden kann. Das Fehlen experimenteller Studien macht sich gerade bei dieser Krankheit besonders fühlbar. Nahezu machtlos ist unsere Therapie. Man rät allgemein zur Notschlachtung, um dem Besitzer wenigstens den Verlust seines Lieblingsstückes erträglicher zu machen. Obwohl Gebärparese bei Ziegen und Schweinen beobachtet wurde, ist es noch nicht gelungen, jene eigenartige Erkrankung experimentell zu erzeugen. Durch prophylaktische Maſsnahmen: Herabsetzung der Futterrationen, leichte Laxantien im letzten Monat der Trächtigkeit — lässt sich die Zahl der Erkrankungen an Gebärparese erheblich einschränken.

Referent ist seit mehreren Jahren mit Arbeiten über die Pathogenese der beiden fraglichen Erkrankungen beschäftigt und hat eine Reihe von Vorarbeiten veröffentlicht, welche zur Erklärung der eigenartigen Vorgänge bei den Autointoxikationen beitrugen.

1. W. Eber: Die Bedeutung der reduzierenden Eigenschaften tierischer Gewebe für die Fleischbeschau. Archiv für animal. Nahrungsmittelkunde. Jahrg. VI. Heft 2 u. 3. 1890.

In dieser ersten Arbeit behandelt Verfasser eingehend die postmortalen Veränderungen, wie sie in den Schlachthäusern täglich beobachtet werden können. Ausser den anatomischen Erscheinungen interessieren hier die chemischen Eigentümlichkeiten, welche die überlebende Körpersubstanz in der verschiedensten Weise äussern kann. Deutlich lässt sich nachweisen, dass die überlebenden Körperzellen lebhaft reduzierende Eigenschaften entfalten. L. Herrmann, Ehrlich, Grützner und Gscheidlen, Hoppe-Seyler haben diese Fähigkeit tierischer Gewebe bereits zum Gegenstand eigehender Untersuchungen gemacht. W. Eber konnte durch Beträufeln überlebender Gewebe mit einer Lösung von Ferricyankalium und Eisenchlorid graduelle Verschiedenheiten der reduzierenden Kraft einzelner Gewebe nachweisen. Ganz hervorragend, geradezu momentan reduzierten:

die graue Substanz des Hirns, die Leber, Nierenrinde, die Muskeln. Weniger schnell: Lunge, Bindegewebe, die weisse Substanz des Hirns, Schleimhäute und seröse Häute. Wie eminent das Protoplasma geeignet ist, Reduktionsprozesse auszuführen, haben auch eigenartige Versuche von Loew und Bokorny an Algen (Spirogyra und Zygnema) gezeigt, welche in einer alkalschen Silberlösung (1 : 10,000) gezüchtet wurden. Je nach der mehr oder minder intensiven Lebensthätigkeit einzelner Protoplasmaabschnitte lagerte sich schwarzes metallisches Silber in Form von Klumpen oder Bändern in den Zellen ab.

Auch das Blutserum entfaltet reduzierende Eigenschaften, ebenso Lymphe, Speichel und Harn.

Die Reduktionsgrösse eines Organs setzt sich daher aus folgenden Componenten zusammen:

1. Für lebende und überlebende Gewebe: Protoplasma und interstitielle Flüssigkeit.
2. Für abgestorbene Gewebe: interstitielle Flüssigkeit.

Wir haben demnach in dem überlebenden entbluteten Organismus eine Kraft, deren Wirksamkeit sich recht gut an normalen und krankhaft veränderten Gewebsteilen verfolgen lässt. Alle freien Oberflächen resorbieren mit grosser Lebhaftigkeit Sauerstoff unter Bildung neuer gesättigterer Farbstoffe. Die Leber färbt sich dunkler, ebenso die Nierenrinde. Die willkürliche Muskulatur wird mehr gelbrot. Das hellgelbe subkutane Bindegewebe frischgeschlachteter Pferde und Rinder mehr orangefarben.

Während so die Oberflächen ein lebhaftes Absorptionsbedürfnis für den Sauerstoff der Luft bekunden, ist hiervon in der Tiefe nichts wahrzunehmen. Erst wenn abnorme Farbstoffe anwesend sind, ist es möglich, den reduzierenden Einfluss überlebenden Protoplasmas auf dieselben zu verfolgen.

Die citronengelbe Färbung geringgradig gelbsüchtiger Tiere, namentlich Schweine, kann sich binnen 24 Stunden vollständig verlieren. Nur die freien Flächen und die beim Schlachten angelegten Schnittflächen behalten den gelben Farbenton. In ähnlicher Weise verschwinden andere abnorme Färbungen des Fettes und der Muskulatur.

Wie hier die Farbstoffe durch die Reduktionskraft überlebender Gewebe vernichtet werden, ist auch eine Vernichtung giftiger organischer reduzierbarer Substanzen durch dieselbe Kraft des Organismus möglich. Während sich z. B. Strychnin in den Organen vergifteter Tiere in unveränderter Form nachweisen lässt, gelingt dieses nach Fröhner und Knudsen nicht, wenn die Tiere mit Physostigmin vergiftet wurden. Es deckt sich diese Thatsache mit Versuchen Ebers über die Umwandlung des Physostigmins in alkalischen reduzierenden Lösungen. Aus dem

Physostigmin wird ein physiologisch inaktives Physostigmin, und dieses zerfällt an der Luft in weitere dem Physostigmin völlig unähnliche ungiftige Zersetzungsprodukte. In ähnlicher Weise können auch andere Gifte unschädlich beseitigt werden. Hierfür sprechen eine Reihe praktischer Erfahrungen.

Andererseits scheint es nicht ausgeschlossen, dass sich durch die lebhaft reduzierenden Eigenschaften tierischer Gewebe aus ungiftigen Vorstufen (toxigene Substanzen) schwere Gifte bilden können. Wie die Verhältnisse in Wirklichkeit liegen, entzieht sich zwar vorläufig der Beurteilung. Doch hat es den Anschein, als ob die sogenannten Wurstvergiftungen und das Kalbefieber der Rinder ihre Entstehung dem Vorhandensein eines Toxigens verdanken, aus dem unter bestimmten Bedingungen die Körperzellen des lebenden Organismus die deletäre Substanz bilden. Für den überlebenden Organismus würde man sich durch die Annahme toxigener Substanzen die Bildung von Giften im Fleisch notgeschlachteter Tiere erklären können, welches anfangs ohne Schaden verzehrt wurde, aber in 24 Stunden giftige Eigenschaften annahm.

2. W. Eber: Über toxigene Substanzen. Monatshefte von Fröhner und Kitt, Bd. III, S. 196. 1892.

In einer zweiten Arbeit beschäftigt sich Eber mit dem Begriff und dem Wesen der toxigenen Substanzen. Mit dem Sammelnamen »Toxigen«, »toxigene Substanz« will Eber alle diejenigen chemischen Körper umfassen, welche erst durch die Lebensthätigkeit des tierischen Organismus selbst giftige Eigenschaften annehmen. Der Organismus kann also Gifte zerstören, aber auch Gifte bilden. Beide Eigenschaften dürfen wir uns nicht etwa als zwei verschiedene, in gesonderter Weise wirksame Kräfte vorstellen, sondern beide entsprechen einer und derselben Ursache: dem in den einzelnen Organen sich vollziehenden Stoffwechsel. Das Resultat hängt eben von dem in den Stoffwechsel hineingezogenen Material ab, welches je nach seiner Konstitution unschädlich beseitigt oder zum krankmachenden Agens umgebildet wird. Das, was den chemischen Körper beeinflussen kann, ist daher ebenso mannigfaltig, wie der Stoffwechsel selbst. Wenn es auch den Anschein hat, als ob die Reduktionsprozesse wohl in erster Linie über das Schicksal einer wirksamen Substanz entscheiden, so dürften Oxydationsprozesse, Verschiebungen der Atomgruppen im Molekül, Bildung von Doppelverbindungen etc., welcher Einwirkungen sich der Organismus zu seinem Schutze gegen schädliche Noxen nachweisbar bedient, auch zur Entwickelung von Krankheitsstoffen, Giften, führen können.

An einigen Beispielen aus der Pharmakologie sucht Eber diese Behauptung zu begründen. Eingehend wird besprochen die Wirkung der

Jodsäure nach den Untersuchungen von Melsens, Rabutau, E. Möller und Binz, des Jodnatriums nach den Forschungen von Böhm und Berg. Bei beiden Körpern wirkt das Gift Jod in statu nascendi. Das jodsaure Natrium wird im Körper zum Teil zu Jodnatrium reduziert. Aus jodsaurem Natrium und Jodnatrium wird durch Säure, selbst Kohlensäure, Jod entbunden. Diese Abspaltung metallischen Jods aus den toxigenen Substanzen Jodnatrium und jodsaurem Natrium findet daher in der Magenschleimhaut und an den Stätten lebhafter Kohlensäurebildung (Grosshirn, Niere etc.) statt. Die Giftwirkung tritt erst nach $1^3/_4$ Stunden hervor.

Das Jodnatrium wirkt, Hunden intervenös injicirt, erst nach 6 Stunden. Das freie Jod kann nur durch die Thätigkeit des lebenden Protoplasmas und der Kohlensäure abgespalten werden. Hier tritt auch deutlich hervor, dass es chemische Substanzen mit einem wohlbegrenzten Inkubationsstadium giebt, trotzdem sie in der denkbar günstigsten Form in die Säftemasse eingeführt wurden. Die Inkubationsdauer hängt eben von der Festigkeit des Moleküls ab. Bei der Jodsäure wurde die giftige Substanz schon durch eine freie Säure abgespalten. Bei dem Jodnatrium bedurfte es noch der Mitwirkung lebenden Protoplasmas.

Aus dieser Darstellung geht auch hervor, wo der Begriff Toxigen beginnt. Der lebende Organismus soll die deletäre Substanz aus einer Vorstufe bilden. Ob er das durch saures Protoplasma, Reduktion oder Oxydation, durch Atomverschiebung oder Hydroxylirung erreicht, ist für die Begriffsbestimmung völlig gleichgiltig. Nur eine Kette von Angriffen bis zur endlichen Giftwirkung ist ausgeschlossen. Im weitesten Sinne wäre dann auch der Boden, auf dem eine Giftpflanze gedeiht, toxigene Substanz — oder die Eiweisslösung, auf der ein pathogener Migroorganismus wuchert. Wir betonen in dem Angriff auf das Molekül einer toxigenen Substanz die Gewebsthätigkeit. Auszuschliessen sind daher alle scheinbar giftbildenden Eigenschaften der Gewebsflüssigkeiten durch Lösung an und für sich schon giftiger, aber in ungelöster Form einverleibter Substanzen, also: die Auflösung pulverförmig incorporirter Gifte durch den Wasser- oder Fettgehalt der Gewebe oder der Verdauungssäfte (Phosphor), die einfache Bildung löslicher Alkaliverbindungen aus unlöslichen giftigen Säuren (arsenige Säure) oder löslicher saurer Salze durch den Magensaft (Zinkoxyd) oder löslicher Albuminate im Verdauungstraktus (Bleioxyd). Phosphor, arsenige Säure, Zinkoxyd, Bleioxyd bleiben daher nach Ebers Vorstellung nach wie vor Gifte; denn, wenn auch die Lösung eines unlöslichen Salzes durch den Organismus als erweiterte Zellen- oder Gewebsthätigkeit aufgefasst werden muss, so wurde doch durch Wasser, Fett, Alkali, Säure, Eiweis kein besonderes Gift gebildet, sondern nur

eine notwendige Bedingung der Vergiftung überhaupt geschaffen: die gelöste Form der giftigen Substanz.

Die Entbindung von Jod aus Alkali-Jodid-Jodat in sauren Geweben ist aber ein Prozess, welcher schon als giftbildende Gewebsthätigkeit aufzufassen ist. Aus zwei an und für sich indifferenten und leicht löslichen Salzen, welche sich gegenseitig in einfacher Lösung nicht beeinflussen, spaltet freie Säure einen Körper mit ganz neuen, den Muttersubstanzen nicht eigentümlichen physikalischen, chemischen und pharmakodynamischen Eigenschaften ab. Um endlich freies Jod aus einfachem Jodmetall zu befreien, musste schon das Protoplasma mit in Aktion treten.

Wird nun der Tierkörper in seinem Einfluss auf Gifte und toxigene Substanzen mitberücksichtigt, so folgt hieraus eine neue Einteilung der auf den Körper einwirkenden schädlichen Substanzen. Wir begegnen einer Mannigfaltigkeit der Wirkung, die wir gewöhnlich mit dem Namen Disposition belegen. Als dem Körper feindliche Elemente figurieren: Die eigentlichen Gifte und die toxigenen Substanzen. Der Stoffwechsel beeinflusst beide Gruppen. Der Effekt auf das Individuum resultiert aus der Energie der Zellenthätigkeit einerseits und dem Aufbau und der Festigkeit des Moleküls andererseits. Hiernach unterscheidet Eber vier grosse Gruppen giftiger Substanzen nach ihrem Verhalten zur Zellenenergie.

1. Gifte, welche nicht durch den Stoffwechsel beeinflusst werden. Sie passieren den Körper, werden in der ursprünglichen Form ausgeschieden. Grosse Schwankungen der Intensität der Vergiftungen nach Gattung, Rasse, Alter, Geschlecht bestehen nicht.

2. Gifte, welche im Sinne einer Vernichtung beeinflusst werden. In der Giftwirkung treten hohe Differenzen, selbst bei verschiedenen Individuen nach Alter, Krankheit etc. hervor im Sinne einer der Energie des Stoffwechsels proportionalen Abnahme der Vergiftungserscheinungen (z. B. Physostigmin, Alkohol etc.)

3. Gifte, aus welche durch den Stoffwechsel ebenfalls giftige Produkte gebildet werden, welche
   a) weniger giftig,
   b) giftiger als die Muttersubstanz sein können. — Viele Gifte, z. B. auch das Physostigmin, passieren vor ihrer definitiven Vernichtung minder giftige Zwischenstufen, sodass als besondere Gruppe weder a noch b Berechtigung haben. Sie bildet also den Uebergang zu 2 und der folgenden Gruppe.

4. Toxigene Substanzen. Sie sind ungiftig. Aus ihnen spalten aber die tierischen Zellen unter gewissen Bedingungen (Steigerung des

Stoffwechsels) Gifte ab, sodass die toxische Wirkung proportional der Energie der Zellthätigkeit zunimmt (z. B. toxigene Substanzen, aus denen die Muskeln bei Lumbago hämoglobinlösende Gifte abspalten; Gebärparese; manche Formen des Botulismus). Die Steigerung der Giftbildung kann durch Steigerung der physiologischen Reize verursacht werden (Bewegung und Kältereiz bei Lumbago; gesteigerter Stoffwechsel robuster Individuen bei der Gebärparese und dem Botulismus) oder basiert auf pathologischen Reizen (Tuberkulose, Rotz). Zu den toxigenen Substanzen gehören wahrscheinlich Tuberkulin und Mallein. Sie lassen den gesunden Körper intakt, erzeugen aber im tuberkulösen oder rotzigen Fieber, weil sie nach Ebers Auffassung unter dem besonderen Einfluss der Zellen rotzkranker bezw. tuberkulöser Individuen in fiebereregende Körper umgewandelt werden.

Wie sich aus dieser Darstellung ergiebt, zeigen die Gruppen 2 und 4 bei derselben Aktivität der Körperzelle einen ganz entgegengesetzten Effekt je nach dem Material, welches mit den Zellen in Berührung gebracht wird.

3. W. Eber: Experimentelle Beiträge zur Lehre von der Disposition. Zeitschr f. Veterinärkunde, Bd. VI, Heft 12. Tageblatt d. Naturforschervers. in Nürnberg 1893.

In einer anderen Arbeit versucht W. Eber den Nachweis, dass rotzkranke Tiere in ihrem Verhalten gegen ein Gift der Gruppen II und III thatsächlich von demjenigen gesunder Tiere abweichen.

Wie schon angedeutet, gehört das Physostigmin zu den Giften, welche vom Organismus in ungiftige Verbindungen übergeführt werden. Im Harn vergifteter Tiere findet man neben Spuren von Eseridin vorwiegend das inaktive Physostigmin, einen Körper, welcher die chemischen Eigenschaften des Physostigmins im wesentlichen beibehalten, aber seine pharmakodynamischen Eigenschaften eingebüsst hat. Denselben Körper kann man im Reagenzglase durch Reduktion mit Traubenzucker in alkalischer Lösung unter Luftabschluss erhalten. Durch seine prägnanten Vergiftungserscheinungen (Muskelzittern, Schweissausbruch, Darmentleerungen) und seine leichte Zerstörbarkeit im Organismus schien Eber das Physostigmin in toxischen Dosen besonders geeignet anzuzeigen, ob einem rotzigen Körper eine höhere Fähigkeit zu zerstören innewohne, als einem gesunden. Als Versuchsobjekte dienten zunächst Pferde, später wurden die gewonnenen Resultate an Meerschweinchen nachgeprüft und erweitert.

## I. Vergiftung mit 1 mg Physostigminum sulfuricum pro kg Körpergewicht.

### a) Gesunde Pferde.

Nr. 10. Dosis 0,585 g.

Beginn der Vergiftung . . . . . . . . . . . . nach 25 Minuten.
Fällt in die Kniee . . . . . . . . . . . . . „ 41 „
Höchste Vergiftung (tetanische Haltung des Kopfes) „ 66 „

Schweissausbruch:

1. Umgebung der Injektionsstelle nicht festgestellt..
2. Innenfläche der Hinterschenkel nach 49 Minuten,
3. Kopf, Hals, Brust . . . . . „ 46 „
4. Gesamter Körper . . . . . „ 50 „

Temperatur vor der Injektion 37,8 ° C., 455 Minuten nach der Vergiftung 38,5 ° C.

Nr. 9. Dosis 0,56 g.

Beginn der Vergiftung nach 26 Minuten
Fällt zu Boden . . . „ 37 „
Höchste Vergiftung . „ 62 „

Schweissausbruch:

1. Umgebung der Injektionsstelle nach 47 Minuten,
2. Innenfläche der Hinterschenkel „ 57 „
3. Hals, Kopf . . . . . . . . „ 62—63 „
4. Gesamter Körper . . . . . „ 69 „

Temperatur vor der Injektion 37,8 ° C., 107 Minuten nach der Injektion 38,5 ° C.

### b) Rotzkranke Pferde. (Hochgradiger Lungenrotz.)

Nr. 11. Dosis 0,635 g.

Beginn der Vergiftung nach 18 Minuten.
Fällt nicht zu Boden.

Höchste Vergiftung bei dem mässigen Verlauf nicht festzustellen. Schweissausbruch nur im geringen Umfange in der Umgebung der Injektionsstelle. Sonst ist das Tier völlig trocken.

Nr. 15. Dosis 0,515 g.

Beginn der Vergiftung nach 19 Minuten.
Fällt nicht zu Boden.

Höchste Vergiftung bei dem mässigen Verlauf nicht festzustellen. Schweissausbruch in der Umgebung der Injektionsstelle nach 26 Minuten.

Sonst ist das Tier völlig trocken.

Temperatur vor der Injektion 38,4° C., 170 Minuten nach der Injektion 39,5° C.

Nr. 2. Dosis 0,56 g.

Beginn der Vergiftung nach 13 Minuten.

Fällt nicht zu Boden.

Höchste Vergiftung (tetan. Haltung des Kopfes) nach 30 Minuten.

Schweissausbruch von Handgrösse in der Umgebung der Injektionsstelle. Sonst ist das Tier völlig trocken.

Temperatur vor der Injektion 38,4° C., 120 Minuten nach der Injektion 39,8° C.

Nr. 17. Dosis 0,5 g Körpergewicht geschätzt.

Beginn der Vergiftung nach 23 Minuten.

Fällt nicht zu Boden.

Ausserordentlich mässige Vergiftung.

Kein Schweissausbruch.

**II. Vergiftung mit 2 mg Physostigminum sulfuricum pro kg Körpergewicht.**

a) Gesundes Pferd.

Nr. 10. Dosis 1,176 g.

Beginn der Vergiftung nach 15 Minuten.

Fällt zu Boden . . . „ 32 „

Schweissausbruch:

1. Umgebung der Injektionsstelle . . . . nach 22 Minuten
2.—3. Alles mit Ausnahme der Kruppe . „ 27 „
4. Gesamter Körper . . . . . . . . . „ 50 „

Temperatur vor der Injektion 37,8° C., 215 Minuten nach der Injektion 38,7° C.

b) Rotzkranke Pferde.

Nr. 7. Dosis 0,94 g. Mittlerer Grad von Rotz. Keine bemerkenswerte Abweichung von Nr. 10.

Temperatur vor der Injektion 38,3° C., 190 Minuten nach der Injektion 38,7.

Nr. 12. Dosis 0,88 g. Ausgedehnter Lungenrotz.

Beginn der Vergiftung nach 10 Minuten.

Fällt nicht zu Boden.

Höchste Vergiftung (Vorschnellen der Nickelhaut) nach 45—72 Minuten.

Schweissausbruch nach 28 Minuten an der Injektionsstelle. Im Übrigen bleibt das Tier völlig trocken.

Temperatur vor der Injektion 39,2 ° C., nach der Injektion wegen Erweiterung des Mastdarmes nicht aufzunehmen.

Nr. 13. Dosis 1,23 g. Lunge mehrere erbsengrosse Rotzherde.

Beginn der Vergiftung nach 12 Minuten.
Fällt zu Boden nach 18 und 26 „
Tetanische Haltung des Kopfes 17 „

Schweissausbruch:

1. Injektionsstelle nach 17 Minuten.
2.—4. . . . . „ 20 „

Temperatur vor der Injektion 38,5 ° C., 169 Minuten nach der Injektion 40,9 ° C.

Tod nach 164 Minuten.

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass rotzkranke Pferde auf 1 mg Physostigminum sulfuricum pro Kilogramm Körpergewicht relativ leichte Vergiftungserscheinungen zeigen, nicht oder doch nur leicht an der Injektionsstelle schwitzen und eine febrile Erhöhung der Körpertemperatur wahrnehmen lassen, während rotzfreie Tiere bei derselben Dosis ausserordentlich heftig erkranken, zu Boden stürzen, heftig schwitzen, aber keine Temperaturerhöhung bekommen.

Bei 2 mg pro Kilogromm wurden bemerkenswerte Differenzen in den Vergiftungserscheinungen zwischen kranken und gesunden Tieren nur in einem Falle ermittelt.

Die Nachprüfung an rotzigen Meerschweinchen ergab dasselbe Resultat. Die rotzigen Tiere verendeten nach 2 mg pro Kilogramm Körpergewicht nicht (4 Versuche an 3 Tieren) — die rotzfreien konnten durch 2 mg (mit Ausnahme von Albinos) getödtet werden. Die Albinos ertrugen 2 mg pro Kilogramm Körpergewicht gut und verendeten erst nach 2,5 mg Physostigmin pro Kilogramm. Diese überraschende Thatsache ist vielleicht geeignet, einiges Licht auf die differenten Erkrankungen schwarzer, weisser oder scheckiger Tiere nach dem Genuss von Buchweizen, Blattläusen u. s. w. zu werfen.

Aus seinen Versuchen folgert Eber, dass rotzkranke Tiere die erhöhte Fähigkeit besitzen, der Physostigminwirkung zu widerstehen. Die Erklärung für das Verhalten ist, wie Verfasser durch combinierte Versuche von Physostigmin mit Mallein festgestellt hat, nicht in der Anwesenheit eines atropinartigen gelösten Körpers in den Organen rotziger Tiere zu suchen, sondern muss als erworbene Eigenschaft (vielleicht erhöhte reduzierende Wirkung der Gewebe unter dem Einfluss rotziger Stoffwechselprodukte) aufgefasst werden. Diese vermag wahrscheinlich auch aus dem

Malleïn eine fiebererregende Substanz abzuspalten. Der Körper besitzt jedenfalls die der Wirkung von Stoffen der Gruppe IV zu Grunde gelegten besonderen Eigentümlichkeiten, und diese wachsen, wie aus den detaillierten Versuchsprotokollen zu ersehen ist, proportional der Ausdehnung der rotzigen Prozesse. Sie können veranschaulicht werden durch die Auswahl des Materials, welches mit den verändert arbeitenden Zellen in Berührung gebracht wird. Physostigmin (Gruppe II): schwache Vergiftung. — Malleïn Gruppe IV): erhöhtes Fieber (Tab. S. 30 und 31, Zeitschr. f. V.-K.).

---

II.

# ÄUSSERE KRANKHEITSURSACHEN.

A.

## Allgemeine Mykopathologie.

1.

### Bakteriologische Technik.

Von

**W. Migula**, Karlsruhe.

#### Litteratur.

1. Arens, Eine Methode zur Plattenkultur der Anaeroben. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, Bd. XV, 1894, S. 15.
2. Beneke, Zur Methodik der Gelatinestichkultur. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde. Bd. XIV, 1893, S. 174.
3. Drossbach, Paul, Plattenverfahren zur Reinkultur von Mikroorganismen auf flüssigen Nährböden. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, Bd. XIII. S. 455.
4. Edington, A., A new culture medium for mikroorganisms capable of withstanding high pressure. The Lancet, II, 1886, p. 704.
5. Elschnig, Zur Technik der Colloidineinbettung. Zeitschr. f. wissenschaftl. Mikroskopie, Bd. X, Heft 4, S. 483.
6. Ermengem, E. van, Nouvelle méthode de coloration des cils des bactéries. Travaux du Laboratoire d'Hygiène et de Bactériologie de l'Université de Gand, Tome I, Fasc. 3, 1893.
7. Fiocca, Rufino, Über eine neue Methode der Sporenfärbung. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, Bd. XIV. 1893, S. 8.
8. Fränkel, A., Bakteriologische Mitteilungen. Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. X, 1886, Heft 5 u. 6.

9. Fraenkel, C., Beiträge zur Kenntnis des Bakterienwachstums auf eiweissfreien Nährböden. Hygien. Rundschau, IV, 1894, S. 769.
10. Freudenreich, Ed. v., Über eine Verbesserung des Plattenverfahrens. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, XV, 1894, S. 643.
11. Funck, Ernst, Zur Frage der Reinigung der Deckgläschen. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, XVI, 1894, S. 113.
12. Hauser, G., Über Verwendung des Formalins zur Konservierung von Bakterienkulturen Münchener med. Wochenschr., No. 30, 1893.
13. Hauser, G., Weitere Mitteilungen über Verwendung des Formalins zur Konservierung von Bakterienkulturen. Münchener med. Wochenschr., No. 35, 1893.
14. Holten, K., Zur Reinkultivierung auf flüssigem Nährboden. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, Bd. XIII, 1893, S. 752.
15. Hueppe, Ferdinand, Über Blutserum-Culturen. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. I, 1887, S. 607.
16. Kruse, W., Eine allgemein anwendbare Verbesserung des Plattenverfahrens. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, XV, 1894, S. 419.
17. Kutner, Robert, Eine Vorrichtung zum gleichzeitigen Färben beliebig vieler Trockenpräparate. Deutsche med. Wochenschr., No. 6, 1893.
18. Lipez, F.; Gefärbte Dauerpräparate von Deckglaskulturen. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. I, 1887, S. 402.
19. Lunkewicz, Beitrag zur bakteriologischen Technik. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, Bd. XV, 1894, S. 42.
20. Nicolle, Méthode de recherches des microorganismes qui ne se coloreut pas par le procédé de Gram. Annales de l'institut Pasteur 1892, p. 783.
21. Noccard et Roux, Sur la culture du bacille de la tuberculose. Annales de l'institut Pasteur, I, 1887, p. 19.
22. Petri und Massen, Eine Flasche zur Sterilisation und keimfreien Entnahme von Flüssigkeiten. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, VIII, 2.
23. Plaut, H. C., Zur Technik. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. XII, 1892, S. 203, und Bd. XIII, 1893, S. 433.
24. Schenk, Fester Nährboden zur Züchtung der Microorganismen. K. K. Gesellsch. d. Ärzte in Wien. Sitzung vom 29. April 1887. Allgem. Wiener med. Zeitung, XXXII. No. 18, 1887.
25. Schottelius, Einige Neuerungen an bakteriologischen Apparaten. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. II, 1887, S. 97.
26. Schutz, J. L., A rapid method of making nutrient Agar-Agar. Bull. of the John Hopkins Hosp., III, No. 24.
27. Unna, P., Über eine neue Art erstarrten Blutserums und über Blutserumplatten. Monatshefte f. prakt. Dermatologie, Bd. V, No. 9, 1886.
28. Uschinsky, Über eine Eiweissfreie Nährlösung für pathogene Bakterien nebst einigen Bemerkungen über Tetanusgift. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, XIV, 1893, S. 316.
29. Vincent, M. H., Nouvelle methode de coloration des microorganismes dans le sang. Société de Biologie, 16 juin 1894. — Gazette médicale de Paris 1894, No. 25, p. 296. — Ref. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, Bd. XVI, 1894, S. 467.
30. Wesener, Die Bereitung eines festen und durchsichtigen Nährbodens für Bakterien aus Hühnereiern. Centralbl. f. allgem. Path. u. path. Anat., Bd. V, 1894, S. 57.
31. Zettnow, Reinigung verschmutzter Objektträger und Deckgläschen. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, XV, 1894, S. 555.

32. Löffler, F., Eine neue Methode zum Färben der Mikroorganismen, im besonderen ihrer Wimperhaare und Geisseln. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, Bd. VI, 1889, S. 209.

33. Löffler, F., Weitere Untersuchung über die Beizung und Färbung von Geisseln bei den Bakterien. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, Bd. VII, No. 20, 1890.

34. Trenkmann, Die Färbung der Geisseln von Spirillen und Bacillen. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde Bd., VI, 1889, S. 433.

35. Trenkmann, Die Färbung der Geisseln von Spirillen und Bacillen. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, Bd. VIII, 1890, S. 385.

36. Sclavo, Di un rapido processo per le colorazione della ciglia di alcuni Microorganismi. Munist. dell' intorno Laborat. scientif. della direzione di Sanità. Roma 1893.

37. Strauss, Sur un procédé de coloration à l'état vivant des cils des certaines bactéries mobiles. Bull. méd., No. 51, 1892.

38. Klein, E., Zur Kenntnis der Geisselfärbung des Choleravibrio. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, Bd. XIV, 1893, S. 618.

39. Sakharoff, M. N., Cils composés chez une bactérie trouvée dans les selles d'un cholérique. Ann. de l'institut Pasteur, VII, 1893, p. 550.

40. Nicolle, M., et Morox, V., Technique de la coloration des cils. Ann. de l'institut Pasteur, VII, 1893. p. 554.

41. Bunge, R., Ueber Geisselfärbung von Bakterien. Fortschr. d. Med., Bd. XII, No. 12, 1894.

42. Bunge, R., Zur Kenntnis der Geissel tragenden Bakterien. Fortschr. d. Med., Bd. XII, No. 17, 1894.

43. Bunge, R., Weitere Mitteilungen über Geisselfärbung. Fortschr. d. Med., Bd. XII, No. 24, 1894.

44. Fischer, Alfred, Untersuchungen über Bakterien. Pringsheims Jahrbücher f. wissensch. Botanik, Bd. XXVII, 1895, S. 1.

45. Hessert, William, Geisselfärbung ohne Beize. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, Bd. XIV, 1894, S. 346.

## Herstellung von Nährböden.

### Blutserum.

Das durch Koch's Arbeit über den Tuberkelbazillus als Nährboden eingeführte Blutserum ist nach seiner Methode schwierig herzustellen. Nocard und Roux entnehmen Pferden das Blut der Jugularvene aseptisch mittelst Troicart und fangen es in grosse sterile Kolben auf. Es wird bei 10—12° in Wasser coreguliert und das Serum abgehoben. Zusatz von Pepton, Soda und Zucker macht es für die Kultur des Tuberkelbazillus besonders geeignet. Besonders günstig wirkt ein Zusatz von Glycerin. (21). Hueppe sucht das Blutserum auch als Nährboden für Plattenkulturen benutzbar zu machen, indem er sterilisiertes oder steril aufgefangenes Blutserum impft, auf 37° C. erwärmt und mit der gleichen Menge verflüssigten Agars (2 % Agar-Bouillon mit Traubenzucker), welcher auf 42—45° C. abgekühlt ist, vermischt. Diese Mischung wird nun zu Plattenkulturen, Kolben, Rollröhrchen etc. verwendet; sie erstarrt bei Zimmertemperatur (15).

Unna setzt zu einer kleinen Menge Kalbsblutserum tropfenweise und unter Schütteln soviel Wasserstoffsuperoxyd hinzu, bis die anfangs braungelbe Mischung sich aufhellt und der Schaum bei ruhigem Ansetzen eine reine weisse Farbe annimmt. Dann wird durch Natriumkarbonat neutralisiert und durch Kieselgur filtriert. Die Gläschen werden im Koch'schen Apparat zur Erstarrung des Blutserums in schräger Lage erhitzt und das Serum erstarrt bei 90—120 ° C. Das Condensationswasser wird abgegossen, nochmals erhitzt und das Condensationswasser nochmals abgegossen. Dann werden die Gläschen bei Siedetemperatur sterilisiert. Das Blutserum bleibt dabei durchsichtig und verliert seinen Wert als Nährboden nicht. Zu Plattenkulturen verwendet Unna ein Blutserum, welches durch grössere Mengen eines Alkali die Gerinnungsfähigkeit verloren hat. Dieses wird mit 10 % Gelatine oder 6 % Agar versetzt. (37).

### Agar-Agar.

Um vollständig klares Nähr-Agar herzustellen, verfährt Schottelius in folgender Weise: Aus dem Rohmaterial (Fucus spinosus) werden nur die hellen, gelblich durchscheinenden Stücke herausgesucht, gewogen, etwa 5 Minuten lang mit 2prozentiger wässeriger Salzsäure abgewaschen und dann mit häufig gewechseltem Wasser von allen äusserlich anhaftenden Schmutzteilchen befreit. Dann wird wieder gewogen um die aufgenommene Wassermenge festzustellen und eine entsprechende Quantität doppelt konzentrierte Bouillon zugesetzt. Man bedarf um einen dem sonstigen Agar analogen festen Nährboden herzustellen 5—10 %. Die Agarmasse bleibt nun eine Nacht mit der Bouillon übergossen stehen, wird dann gekocht und durch ein Leinenfilter gepresst; dann werden die gewöhnlichen Zusätze von Pepton und Kochsalz gemacht, neutralisiert und ½ Stunde gekocht. Hierauf wird filtriert und in die entsprechenden Gefässe abgefüllt. Das so gewonnene Agar ist krystallklar, aber weicher als das gewöhnliche (25). Edington will statt des Agar-Agars, irisches Moos verwenden, welches durchsichtiger als das erstere sein soll (4). A. Fraenkel stellt sein Agar in der Weise her, dass er es in Bouillon löst, es nach Neutralisierung einige Minuten auf dem Sandboden im Sieden hält, bis die Phosphate in groben Flocken ausfallen und dann die Lösung in einem hohen schmalen Glascylinder auf eine Stunde in den Dampfkochtopf bringt. Dann muss das Agar noch 12—24 Stunden bei 50—60 ° stehen, damit sich die Flocken alle absetzen können und man die klare darüber stehende Schicht einfach mit der Pipette abheben kann (8). Eine sehr rasche Methode der Agarherstellung giebt J. L. Schutz an (26). 18 g Agar werden mit 1500 g Wasser in einem emaillierten Blechgefässe über freiem Feuer gekocht, 2 g Liebig'scher Fleischextrakt zugefügt und nach ½ Stunde abgenommen.

Wenn die Flüssigkeit auf 60 ° C. abgekühlt ist, werden 10 g Pepton sicc., 5 g Kochsalz, der Inhalt eines Hühnereies und soviel Wasser zugefügt, als verdampft war. Dann wird die zu kräftige alkalische Reaktion durch HCl gedämpt und 10 Minuten gekocht. Das Filtrieren soll nur 3—5 Minuten dauern; ist das Filtrat nicht klar, so kann nochmals Hühnereiweiss zugefügt und aufgekocht werden.

### Eiweiss.

Schenk verwendet die äusseren dünnflüssigeren Eiweisschichten von Vogeleiern, namentlich der Stelzvögel (Kiebitz etc.) mit $^1/_4$ Vol. Wasser verdünnt und mit Zusatz beliebiger Ingredienzien als Nährboden. Diese Flüssigkeit erstarrt bei 65—70 ° C. zu einer durchsichtigen, klaren, schwach opalisierenden Masse, welche diskontinuierlich sterilisiert wird (24).

Einen eigenartigen, homogenen, undurchsichtigen Nährboden aus Hühnereiern stellt Wesener (30) in der Weise dar, das er durch Schütteln innerhalb der Schale Eiweiss und Eigelb gehörig mischt, die Eier für $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden in 70—80 ° warmes Wasser legt und sie dann nach Abkühlung und Sterilisierung in Sublimatlösung mit steriler Watte abtrocknet. Die Eier zeigen nach Entfernung der Kalkschale und des Eiweisshäutchens eine goldgelbe Farbe; sie werden in 3—4 Scheiben geschnitten und diese in sterilisierte Glasdosen gebracht. Die verschiedenen Bakterienarten zeigen ein sehr charakteristisches Wachstum auf diesen Scheiben, welches in vielen Fällen gute Unterscheidungsmerkmale abgibt.

### Glycerin-Agar.

Nocard und Roux machten die Beobachtung, dass auf Blutserum das Eintrocknen der obersten Schicht durch einen Zusatz von 6—8 % Glycerin verhindert wird und die Tuberkelbazillen auf Glycerin-Blutserum besser gediehen. Sie setzten dann zu Agar 6—8 % Glycerin und konnten dann ebenfalls den Tuberkelbazillus auf diesem Nährboden zu üppiger Entwickelung bringen (21).

Uschinsky (28) gibt eine Lösung an, in der sich auch pathogene Bakterien ohne Eiweisskörper entwickeln; sie ist zusammengesetzt aus:

Wasser 1000
Glycerin 30—40
Chlornatrium 5—7
Chlorcalcium 0,1
Magnesiumsulfat 0,2—0,4
Dikaliumphosphat 2—2,5
Ammon. lactic. 6—7
Natrium asparaginic 3,4.

In dieser Lösung sollen die Bakterien der Cholera, Diphtherie, des Schweinerotlaufs, des Tetanus, Typhus, der Peripneumonia bovina und andere ebenso üppig oder selbst üppiger gedeihen, wie in Bouillon. Eine ganz ähnliche Nährlösung benutzt C. Fraenkel (9), nämlich 5 g Kochsalz, 2 g Kaliumbiphosphat, 6 g Ammonium lacticum, 4 g asparaginsaures Natron oder Asparagin. Der Tuberkelbazillus beansprucht noch Glycerin.

## Kulturmethoden.

Als einen sehr beachtenswerten Fortschritt auf dem Gebiet der Plattenkulturmethoden muss man die von Lunkewicz (19) vorgeschlagenen, bei Leyboldt in Köln zu dem allerdings hohen Preise von 2 M. pro Paar hergestellten viereckigen Doppelschalen betrachten. Dieselben werden durch Aufkitten der Seitenwände mittelst eines feuerfesten Kittes hergestellt und der Boden ist vollständig eben, so dass sich mikroskopische Beobachtungen sehr gut ausführen lassen. Ebenso ist die Kolonienzählung wesentlich erleichtert. Kruse (16) sucht in einer anderen Weise die Plattenkulturen zu verbessern. Von dem Gedanken ausgehend, dass die oberflächlich gelegenen Kulturen bei den meisten Bakterien die allein charakteristischen seien, sucht er die zu untersuchende Substanz (Wasser, Blut, Eiter etc.) mit in Dampf sterilisierten Pinseln auf der Oberfläche zu verteilen. Freudenreich dagegen empfiehlt (10) die Flüssigkeit einfach über die Agar- oder Gelatineschicht zu giessen und den Überschuss wieder abfliessen zu lassen, wobei hinreichend Bakterien am Nährboden haften bleiben und weit weniger zufällige Verunreinigungen vorkommen, als bei dem Pinselverfahren.

Um Bakterien, die auf festen Nährböden nicht wachsen, durch Plattenverfahren zu isolieren, hat Drossbach eine sinnreiche Methode erdacht. Er bedient sich dabei starker Glasplatten, welche mit regelmäfsig verteilten 2—3 mm tiefen Vertiefungen versehen sind, so dass sie 3, 5, 9, 16 solcher Vertiefungen auf 1 qcm enthalten. Sind die Platten etwa 100 cm² gross, so braucht man ca. 2—3 cm³ zum Ausgiessen. Im Notfalle kann man sich die Platten selbst herstellen, indem man Petri-Schälchen mit einer 3 mm hohen Parraffinschicht anfüllt. Das Ausgiessen erfolgt in derselben Weise, wie bei Plattenkulturen; die etwa auf der Oberfläche der Glasplatte zurückgebliebene Flüssigkeit wird mit einem straff gespannten, schwach geleimten, völlig glatten sterilisierten Papier fortgenommen. Ist die Verdünnung hinreichend gross gewesen, so kommen sicher in einer Anzahl von Vertiefungen Reinkulturen zu Stande. Es ist dies eine wesentliche Vereinfachung des Verdünnungsverfahrens und steht zwischen diesem und dem Plattenverfahren in der Mitte (3). Ein ähnliches Verfahren teilt Holten (14) mit. Er zieht über eine Glasplatte sich kreuzende Linien

von Asphaltlack, welche bewirken, dass mit einer Pipette auf der Glasplatte verteilte Tropfen sich nicht berühren.

Lipez impft verflüssigte Nährgelatine oder Agar und hält dieselbe im Wasserbade flüssig. Mit dieser Flüssigkeit werden die Deckgläschen leicht in Berührung gebracht, so dass sie nur auf einer Seite benetzt werden. Der Überschuss fliesst bei schräg gestellten Deckgläschen rasch ab und es bleibt nur eine 0,08 mm dicke Schicht, welche zur Entwickelung der Keime hinreicht. Um nun die Entwickelung der Bakterien zu verfolgen, werden die Deckgläschen in eine feuchte Kammer gebracht und von Zeit zu Zeit 1 oder 2 Deckgläschen herausgenommen, in einem Exsikator getrocknet, gefärbt etc. (12).

Beneke (2) impft nicht in der Mitte des Röhrchens, sondern dicht an der Wand, um die so entstehenden Kolonieen, die oft weit instruktiver sind als die der Plattenkulturen, besser unter dem Mikroskop betrachten zu können.

Arens (1) verwendet zur Plattenkultur von Anaeroben kleine Exsikatoren mit aufgeschliffenem Deckel, füllt dieselben mit nicht zu feinkörnigem Quarzsand, dem trockene Pyrogallussäure beigemischt ist, soweit, dass noch für ein oder mehrere Petrischälchen Raum bleibt. Die Schalen werden in gewöhnlicher Weise, aber besser mit mehr Gelatine oder Agar als gewöhnlich ausgegossen und nachdem der Sand reichlich mit 10 proz. Kalilösung angefeuchtet, darauf gestellt, der Deckel nach gründlicher Einfettung aufgesetzt. Auf diese Weise gelang es, Tetanus, Rauschbrand, Malignes-Ödem zu kultivieren.

Plaut verfährt, um da, wo das Ausglühen des Platindrahtes mangels einer geeigneten Flamme Schwierigkeiten bereitet, Kulturmaterial zu gewinnen, in der Weise, dass er den Platindraht, der nur wenig länger sein darf als das Reagensgläschen, zu Hause mit dem zunächst liegenden Teil des Glasstabes ausglüht. Dann schiebt er ihn nach Lüftung des Wattepfropfens in das Gläschen, drängt den Wattepfropfen nach kurzem Absengen wieder ein und zieht eine Gummikappe über die Mündung des Gläschens (23).

## Konservierung von Kulturen.

Zur Konservierung von Gelatinekulturen in jedem beliebigen Stadium der Entwickelung empfiehlt Hauser (12) Formalindämpfe. Dieselben besitzen die Eigenschaft, auch in die tieferen Schichten des Nährbodens rasch einzudringen und eine Abtötung der Bakterien herbeizuführen. Dabei wird bereits verflüssigte Gelatine wieder fest, ohne jedoch das Aussehen der Verflüssigung zu verlieren. Gelatineplattenkulturen werden in der Weise mit Formalin behandelt, dass man zwischen Deckel und Schälchen

mit 10—15 Tropfen Formalin befeuchtetes Filtrirpapier klemmt und das ganze in eine mit Formalindämpfen gesättigte feuchte Kammer bringt. Stichkulturen fixiert man, indem man an die untere Seite des Wattepfropfens ca. 10 Tropfen Formalin bringt und sie senkrecht stehend in einem mit Formalindämpfen gesättigten Zylinder aufbewahrt. Später, nach genügender Einwirkung des Formalins, wird das Gläschen luftdicht verschlossen. In dieser Weise lassen sich die verschiedensten Kulturen vorzüglich zu Demonstrationszwecken aufbewahren. In einer weiteren Mitteilung (13) macht Hauser darauf aufmerksam, dass einmal längere Zeit mit Formalindämpfen behandelte Gelatine bei keiner Temperatur mehr flüssig wird. Auch wächst auf solcher Formalingelatine keine Bakterienart mehr. Auch zur Herstellung mikroskopischer Kulturpräparate eignet sich die Methode vorzüglich.

### Färbemethoden.

Zum Färben von Objektträgerpräparaten empfiehlt Kutner einen Apparat, der aus einem die Farblösung enthaltenden Kästchen und einem zur Aufnahme der Objektträger dienenden Einsatz besteht. Der Einsatz, in dessen Riefen die Objektträger eingeschoben werden, kann bequem zum Spülen aus dem Gefäss genommen werden (17).

Nicolle wendet zur Färbung in Schnitten bei den nach Gram sich entfärbenden Bakterien die Behandlung mit Löfflers Methylenblau (oder Kühnes Methylenblau) an. Die Schnitte werden 1—3 Minuten gefärbt und dann in eine 10 prozentige Tanninlösung gebracht, vorher und nachher in Wasser abgespült und der Reihe nach in Alkohol abs., Nelkenöl, Xylol, Balsam gebracht. Vor der Färbung können die Schnitte kurze Zeit in stark verdünnte Esssigsäure kommen, um die Bakterien besser vortreten zu lassen (20).

Um Mikroorganismen, die sich nach der Gram'schen Methode entfärben und nur in geringer Menge im Blut vorkommen, gut zu färben, empfiehlt Vincent (29), die mit Blut bestrichenen Deckgläschen $^1/_2$ bis 2 Minuten mit folgender Mischung zu behandeln: 5 prozentige wässerige Karbolsäurelösung 6 Teile, gesättigte Kochsalzlösung 30,0, Glycerin 30,0. Darauf Abtropfen, Abspülen in Wasser, Färben mit Karbolmethylenblau und 1—2 prozentiger wässeriger Methylviolettlösung.

Fiocca färbt die Sporen in der Weise, dass er zu 20 ccm einer 10 prozentigen Ammoniaklösung 10—20 Tropfen einer alkoholischen Lösung einer Anilinfarbe setzt, bis zur Entwickelung von Dämpfen erhitzt und dann die in gewöhnlicher Weise hergestellten Deckglaspräparate hineinbringt. Nach 3—5 Minuten hat sich die Färbung vollzogen, bei sehr schwer färb-

baren nach 10—15 Minuten. Dann folgt Entfärbung mit 20prozentiger Salpeter- oder Schwefelsäure, Abspülen, Kontrastfärbung (17).

Zur Färbung der Geisseln der Bakterien benützt Löffler (32, 33) eine Beize, welche aus 10 ccm einer 20prozentigen Tanninlösung, 5 ccm einer kalt gesättigten Ferrosulfatlösung und 1 ccm einer gesättigten alkoholischen oder wässerigen Lösung eines der gebräuchlichen Anilinfarbstoffe, am besten Fuchsin, hergestellt wird. Die Kulturen der zu untersuchenden Bakterien müssen ganz jung sein, nur 5—8 Stunden alt, und im Brutschrank, am besten auf schräg erstarrtem Agar oder Blutserumagar gezüchtet sein. Die Deckgläschen müssen besonders sorgfältig gereinigt werden, am besten in konzentrierter Schwefelsäure erhitzt, mit destilliertem Wasser abgespült und schliesslich aus Alkohol-Ammoniak mit einem sehr reinen Leinwandtuche abgeputzt werden. Dann wird eine geringe Menge des Bakterienmaterials in einem Tröpfchen gewöhnlichen Wassers verteilt, wobei man sich sehr zu hüten hat, Substrat mit zu übertragen. Von diesem Tröpfchen werden die auf die Deckgläschen gebrachten sehr kleinen Tröpfchen Wasser infiziert, flach ausgebreitet und trocknen gelassen. Die lufttrockenen Deckglaspräparate werden, zwischen den Fingern gehalten, 3 mal durch die Flamme gezogen und dann noch warm mit einigen Tropfen der Beize bedeckt und hierauf eine Minute über niedriger Flamme unter stetem Hinundherbewegen erwärmt (nicht gekocht). Hierauf wird die Beize sorgfältig mit Wasser und dann mit Alhohol abgespült und die Gläschen in der Weise mit Anilin wasserfuchsin gefärbt, dass man einige Tropfen auf das Deckgläschen filtriert und eine Minute über der niedrigen Flamme unter stetem Hinundherbewegen färbt. Dann wird abgespült und untersucht. Nach Löffler's Angaben hat man jedoch für die meisten Bakterienarten zur kräftigen Färbung der Geisseln der Beize eine gewisse Menge 1 prozentiger Natronlauge oder eine auf diese eingestellte Schwefelsäure zuzufügen, z. B. für Spir. Cholerae asiat. 1 Tropfen Säure, für Spir. rubrum 9 Tropfen Säure, für Bacil. typhi abdominalis 22 Tropfen Natronlauge auf 16 ccm Beize.

Fast gleichzeitig mit Löffler beschäftigte sich Trenkmann mit der Geisselfärbung; er verwendete Tannin und Salzsäure als Beize, doch war seine Methode nur für eine beschränkte Zahl von Arten anwendbar (34, 35).

An die von Löffler angegebene Methode der Geisselfärbung schliessen sich eine Anzahl Modifikationen, die mitunter für einzelne Fälle ganz brauchbar sind, sich aber meist nicht universell verwenden lassen. Sclavo beizt die Deckgläschen erst in Tannin, dann in Phosphorwolframsäure und färbt dann mit Anilinwasserfuchsin. Bei Coli commune, Typhusbacillen und Choleravibrionen lässt diese Methode aber beispielsweise im Stich (36). Strauss (37) färbt die Geisseln an lebenden Bakterien, indem er ein

Tröpfchen einer 1—3 Tage alten Bouillonkultur auf dem Objektträger mit einem Tröpfchen Carbolfuchsin zusammenbringt. Die Färbung ist jedoch minimal. E. Klein (38) konnte die Geisseln ohne Beizung an Cholerabakterien nachweisen, wenn er die Flöckchen aus den Reiswasserstühlen in einem Gemisch von Anilinwasser, Gentianaviolett und absolutem Alkohol färbte. Kulturpräparate liessen sich in dieser Weise nicht färben. Sacharoff (39) wandte zur Geisselfärbung seines Bacillus asiaticus nur eine vorhergehende Beizung von Ferrosulfat an. Nicolle und Morot (41) lassen den Säure- resp. Alkalizusatz bei der Löffler'schen Beize fort und erreichen dasselbe gute Resultat wie mit diesen Zusätzen. Bunge (41, 42, 43) stellt seine Beize aus 3 Teilen konzentrierter wässeriger Tanninlösung und 1 Teil Liqu. ferr. sesquichlor. in 20 Teilen Wasser her. Zu 10 ccm dieser Lösung kommt 1 ccm konzentrierte wässerige Fuchsinlösung, dann wird so viel von der Beize als man sofort verwenden will, mit Wasserstoffsuperoxyd versetzt, bis die Beize eine rotbraune Farbe zeigt und diese sofort auf die Deckgläschen filtriert, wo sie ca. eine Minute verbleibt. Im übrigen wird dann in gewöhnlicher Weise weitergefärbt. Fischer (44) verwendet eine Beize, welche folgendermafsen hergestellt wird: 2 g trockenes Tannin werden in 20 g Wasser aufgelöst und dieser Lösung 4 ccm Eisensulfatlösung (1 : 2) und 1 ccm alkoholische konzentrierte Fuchsinlösung hinzugefügt. Blessert (45) konnte die Geisseln verschiedener Bakterien färben, wenn er die Deckgläschen mit konzentrierter alkoholischer Sublimatlösung fixierte und dann 30—40 Minuten, bei manchen Arten noch wesentlich länger in einer 10prozentigen wässerigen Verdünnung einer konzentrierten alkoholischen Fuchsinlösung unter wiederholter Erwärmung färbte.

Ermengem schlägt zur Sichtbarmachung der Bakteriengeisseln ein wesentlich anderes Verfahren ein. Er bedeckt die lufttrockenen fixierten Deckglaspräparate mit einigen Tropfen des »Bain fixateur« (2prozentige Acid osmic. 1 Teil, 10—25prozentige Tanninlösung 2 Teile) und lässt in der Kälte $^1/_2$ Stunde, bei 50—60° C. 5 Minuten einwirken. Die Deckgläschen werden dann mit Wasser und Alkohol sehr sorgfältig abgespült und kommen dann auf einige Sekunden in das »Bain sensibilisateur« (Arg. nitric. 0,5—0,25prozentige Lösung), aus welchem sie ohne Abspülen in das »Bain reducteur et renforçateur« (Acid gallic. 5,0, Tannin 3,0, Kal. acet. fus. 10,0, Aqu. dest. 350,0 gr) kommen. Aus diesem Bade werden sie nach einigen Augenblicken wieder in das Bain reducteur übertragen und hierin unter stetiger Bewegung so lange belassen, bis sich das Bad zu schwärzen beginnt. Dann folgt sorgfältiges Abwaschen, Trocknen und Einschliessen in Kanadabalsam. Bei richtiger Ausführung sind die Zellen braunschwarz, die Geisseln schwarz gefärbt. Die Methode ist universell für alle Bakterien mit Geisseln in der angegebenen Weise brauchbar (6).

## Präparationsmethoden.

Zur Reinigung von gebrauchten Objektträgern und Deckgläschen empfiehlt Zettnow (31) folgendes Verfahren: 200 gr rotes chromsaures Kali werden mit 2 Liter heissen Wassers übergossen und hierzu allmählich unter stetem Umrühren 200 ccm konzentrierte rohe Schwefelsäure gegossen. In dieser Flüssigkeit werden Objektträger und Deckgläschen gekocht, dann mit kaltem Wasser abgespült. Funck (11) verfährt in der Weise, dass er die Objektträger und die, wenn möglich losgelösten Deckgläschen einige Zeit in Terpentinöl liegen lässt und sie dann in einem weiten Becherglas unter Zufügung von 2—3 Messerspitzen von chlorsaurem Kali und etwa 30 ccm Salzsäure einige Minuten im Wasserbade erhitzt. Hierauf werden die Deckgläschen abgespült und eine Mischung von gleichen Teilen pulverisierter Soda, Talcum und abgesiebter Sägespäne hinzugefügt, dazu nur soviel Wasser, dass eine breiige Mischung entsteht. Unter öfterem Umrühren wird eine halbe Stunde im Wasserbade erhitzt, abgespült und nochmals schwache Salzsäure zugesetzt, die schliesslich mit heissem Wasser oder Ätheralkohol abgespült wird.

Um möglichst wasserfreies Celloidin zu gewinnen, verfährt Elschnig (5) in folgender Weise: Er übergiesst die gut getrockneten Celloidinwürfel mit absolutem Alkohol, bis sie gut bedeckt sind. So bleiben sie unter mehrmaligem Umschütteln 24 Stunden stehen und dann wird die gleiche Menge Äther zugesetzt, worauf sich das Celloidin augenblicklich löst. Das wiederholte Öffnen der Gefässe und Umrühren wird dabei vermieden.

Eine sehr bequeme Flasche zum Aufbewahren und Entnehmen von sterilisiertem Wasser beschreiben Petri und Massen (22). Dieselbe ist eine vollständig aus Glas bestehende, aus einem Stück geblasene Spritzflasche, deren Mundstück eine zur Aufnahme von Watte bestimmte Kugel besitzt, während das Ausflussrohr von einer etwas überragenden Glasglocke umgeben ist. Auch diese kann, ohne dass man das Ausflussrohr berührt, leicht mit Watte verschlossen werden.

2.

# Morphologie und Biologie der nicht-pathogenen Spaltpilze.

Von

**J. Behrens,** Karlsruhe.

---

## Litteratur.


1. Ali-Cohen, Ch. H., Die Chemotaxis als Hilfsmittel der bakteriologischen Forschung. Centralbl. f. Bakteriologie, VIII, 1890, S. 161 ff.
2. Ali-Cohen, Ch. H., Eigenbewegung bei Micrococcen. Centralbl. f. Bakteriologie, VI. 1889, S. 33 ff.
3. Behr, P., Über eine nicht mehr Farbstoff bildende Race des Bacillus der blauen Milch. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, VIII, 1889, S. 485 ff.
4. Beyerinck, M. W., Le Photobacterium luminosum, bactérie lumineuse de la mer du nord. Archiv. Néerlandaises, T. XXIII, 1888, p. 401 ff.
5. Beyerinck, M. W., Les bactéries lumineuses dans leur rapport avec l'oxygène. Archiv. Néerlandaises, T. XXIII, 1888. p. 416 ff.
6. Beyerinck, M. W., Over ophooping van atmospherische stickstof in culturen van Bacillus radicicola. Versl. en Meded. der Koninkl. Akad. van Wetenschappen te Amsterdam. Afd. Natuurkunde 1891.
7. Beyerinck, M. W., Die Lebensgeschichte einer Pigmentbakterie. Botanische Zeitung 1891. No. 43 ff.
8. Beyerinck, M. W., Über die Butylalkoholgährung und das Butylferment. Verhandelingen der K. Akad. van Wetenschappen te Amsterdam. Tweede Sectie, Deel I, No. 10, 1893.
9. Beyerinck, M. W., Über Atmungsfiguren beweglicher Bakterien. Centralbl. f. Bakteriologie, XIV, 1893, S. 368 ff.
10. Beyerinck, M. W., Über Thermotaxis bei Bakterium Zopfii. Centralbl. f. Bakteriologie, XV, 1894, S. 799.
11. Beyerinck. M. W., Sur le kéfir. Archiv. Néerlandaises. T. XXIII, 1890, p. 428 ff.
12. Botkin, S., Über einen Bacillus butyricus. Zeitschr. f. Hygiene, XI, 1892, S. 421.
13. Buchner, H., Über den Einfluss des Lichtes auf Bakterien und über die Selbstreinigung der Flüsse. Archiv f. Hygiene, XVII, 1893, S. 179 ff.

14. Büsgen, M., Culturversuche mit Cladothrix dichotoma. Berichte der deutschen bot. Gesellsch., XII, 1894, S. 147 ff.
15. Bütschli, O., Über den Bau der Bakterien und verwandter Organismen. Vortrag, gehalten am 6. Dec. 1889 im naturhist.-med. Verein zu Heidelberg. Leipzig 1890.
16. Bütschli, O., Untersuchungen über mikroskopische Schäume und das Protoplasma. Leipzig 1892.
17. Cavazzani, E., Zur Kenntnis der diastatischen Wirkung der Bakterien. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, XIII, 1893, S. 587.
18. Christiani, H., Analyse bactériologique de l'air des hauteurs puisé pendant un voyage en ballon. Annales de l'Institut Pasteur, VII, 1893, p. 665.
19. Cohn, F., Über Wärmeerzeugung durch Schimmelpilze und Bakterien. Vortrag, gehalten auf der Wanderversamml. der schles. Gesellsch. f. vaterländ. Cultur zu Brieg am 15. Juni 1890.
20. Cohn, F., Über thermogene Bakterien. Berichte d. deutschen bot. Gesellsch., XI, 1893. Generalversammlungsheft. S. (66).
21. Cramer, E., Die Ursache der Resistenz der Sporen gegen trockene Hitze. Archiv f. Hygiene, XIII, 1891 S. 71 ff.
22. Cramer, E., Die Zusammensetzung der Bakterien in ihrer Abhängigkeit von dem Nährmaterial. Heidelberger Habilitationsschrift. München 1892. (Archiv f. Hygiene, 1892, S. 151 ff.)
23. Dangeard, P. A., Contribution à l'étude des Bactériacées vertes. Le Botaniste, Sér. II 1891, p. 151 ff.
24. Dangeard, P. A., Observations sur le groupe des bactéries vertes. Le Botaniste, Sér. IV, 1894, p. 1 ff
25. Dreyfuss, J., Über das Vorkommen von Cellulose in Bacillen, Schimmel- und anderen Pilzen. Zeitschr. f. physiol. Chemie, XVIII, 1893, p. 358 ff.
26. Eijkmann, C., Lichtgevende Bacterien (Jaarverslag van het Laboratorium voor path. Anatomie en Bacteriologie te Weltevreden 1891). Geneeskundig Tijdschrift vor Nederlandisch-Indie, Deel XXXII, Afl. 4, Batavia 1892, p. 109 ff.
27. Engelmann, Th. W., Die Purpurbakterien und ihre Beziehungen zum Licht. Botan. Zeitung 1888, p. 661 ff.
28. Ernst, P., Über Kern- und Sporenbildung in Bakterien. Zeitschr. f. Hygiene, V, 1888, S. 428 ff.
29. Fermi, Cl., Die Leim und Fibrin lösenden und die diastatischen Fermente der Mikroorganismen. Centralbl. f. Bakteriologie, VII, 1890, S. 469 ff.
30. Fermi, Cl., Weitere Untersuchungen über die tryptischen Enzyme der Mikroorganismen. Ibid. X, 1891, S. 401 ff. Archiv f. Hygiene, XIV, 1892, S. 1 ff.
31. Fermi, Cl., Beitrag zum Studium der von den Mikroorganismen abgesonderten diastatischen und Inversionsfermente. Centralbl. f. Bakteriologie, XII, 1892, S. 713 ff.
32. Fischer, A., Die Plasmolyse der Bakterien. Berichte der Kgl. Sächs. Gesellsch. d. Wissenschaften Math.-phys. Klasse I. 1891. S. 52 ff.
33. Fischer, A., Untersuchungen über Bakterien. Sep. aus Jahrbücher f. wissenschaftl. Botanik. Bd. XXVII. Heft 1. Berlin 1894.
34. Fischer, B., Über einen neuen lichtentwickelnden Bacillus. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, III, 1888, S. 105 ff.
35. Fischer, B., Bakterienwachstum bei 0° C. Vortrag, gehalten im physiologischen Verein zu Kiel am 28. Mai 1888. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, IV, 1888, S. 89 ff.

36. Fischer, B., Die Bakterien des Meeres nach den Untersuchungen der Plankton-Expedition unter gleichzeitiger Berücksichtigung einiger älterer und neuerer Untersuchungen. Kiel u. Leipzig 1894.

37. Forster, J., Über einige Eigenschaften leuchtender Bakterien. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, II, 1887, S. 337.

38. Forster, J., Über die Entwickelung von Bakterien bei niederen Temperaturen. Centralbl. f. Bakteriologie, XII, 1892, S. 431.

39. Frenzel, J., Über den Bau und die Sporenbildung grüner Kaulquappenbacillen. Zeitschr. f. Hygiene, XI, 1891, S. 207 ff.

40. Frenzel, J., Der Zellkern und die Bakterienspore. Biologisches Centralbl., Bd. XI, 1891, No. 24.

41. Frick, A., Bakteriologische Mitteilungen über das grüne Sputum und über die grünen Farbstoff producirenden Bacillen. Virchows Archiv, Bd. CXVI, Heft 2.

42. Gessard, C., Fonctions et races du bacille cyanogène (microbe du lait bleu). Annales de l'institut Pasteur 1891, p. 737 ff.

43. Gessard, C., Sur la fonction fluorescigène des microbes. Annales de l'institut Pasteur, VI, 1892, p. 801 ff.

44. Globig, Über Bakterienwachstum bei 50—70°. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. III, S. 294 ff.

45. Gottstein, A., Über die Zerlegung des Wasserstoffsuperoxyds durch die Zellen mit Bemerkungen über eine makroskopische Reaktion für Bakterien. Virchows Archiv f. path. Anatomie, CXXXIII, 1893, S. 295 ff.

46. Griffiths, A. B., Sur la matière colorante du Micrococcus prodigiosus. Comptes rendus des séances de l'Acad. des sciences de Paris, CXV, p. 321 f.

47. Grimbert, L., Fermentation anaérobie produite par le Bacillus orthobutylicus, ses variations sous certaines influences biologiques. Annales de l'institut Pasteur, T. VII, 1893, p. 353.

48. Hansen, E. Chr., Botanische Untersuchungen über Essigsäurebakterien. Berichte d. deutschen bot. Gesellsch., XI, 1893, Generalversammlungsheft, S. (69) ff.

49. Hansen, E. Chr., Recherches sur les bactéries acétifiantes. Compte rendu du laboratoire de Carlsberg, T. III, Livr. 3, p. 182 ff.

50. Karlinski, J., Zur Kenntnis der Verteilung der Wasserbakterien in grossen Wasserbecken. Centralbl. f. Bakteriologie, XII, 1892, S. 220.

51. Katz, O., Zur Kenntnis der Leuchtbakterien. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, IV, No. 5—10, 1891.

52. Klein, Ludw., Botanische Bakterienstudien I. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, VI, 1889.

53. Klein, Ludw, Botanische Bakterienstudien II. Über einen neuen Typus der Sporenbildung bei den endosporen Bakterien. Berichte d. deutschen bot. Gesellsch, VII, 1889. Generalversammlungsheft.

54. Koch, A., Über Morphologie und Entwickelungsgeschichte einiger endosporen Bakterienformen. Göttinger Habilitationsschrift. Botan. Zeitung 1888, No. 18 ff.

55. Kübler, Über das Verhalten des Micrococcus prodigiosus in saurer Fleischbrühe. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, V, 1888, S. 333 ff.

56 Laurent, E., Etudes sur la variabilité du bacille rouge de Kiel. Annales de l'institut Pasteur 1890. p. 465 ff.

57. Lehmann, Studien über Bacterium phosphorescens Fischer. Centralbl. f. Bakteriologie, V, 1889, S. 785.

58. Liesenberg, C., und Zopf, W., Über den sogenannten Froschlaichpilz (Leuconostoc) der europäischen Rübenzucker- und der javanischen Rohrzucker-Fabriken. Beiträge zur Physiologie und Morphologie niederer Organismen. Herausgegeben von W. Zopf. I. Leipzig 1892

59. Löffler, Eine neue Methode zum Färben der Mikroorganismen, insbesondere ihrer Wimperhaare u. Geisseln. Centralbl f Bakteriologie u. Parasitenkunde, VI, 1889, S. 209 ff.

60. Löffler, Weitere Untersuchungen über die Beizung und Färbung der Geisseln bei den Bakterien Ibid VII, 1890, S, 625 ff.

61. Loew, O., Die chemischen Verhältnisse des Bakterienlebens. Centralbl. f. Bakteriologie, IX, No. 20—24, 1891.

62. Loew, O, Beitrag zur Kenntnis der chemischen Fähigkeiten der Bakterien. Ibid. XII, 1892, S 361.

63. Massart, J., Sensibilité et adaption des organismes à la concentration des solutions salines Archiv. de biologie, Liège 1889, p. 515 ff.

64. Maurea, G., Über eine bewegliche Sarcine. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, XI, 1892, S 228 f.

65. Mendoza, Zur Eigenbewegung der Micrococcen Centralbl. f. Bakteriologie, VI, 1889, S. 566 f.

66. Messea, Al., Contribuzione allo studio delle ciglie dei batterii e proposta di una classificazione. Rivista d'Igiene e Santà Publica. Anno I, 1890.

67. Metschnikoff. E, Note sur le pléomorphisme des bactéries. Annales de l'institut Pasteur, No. 5, 1889, p. 265 ff.

68. Migula, W., Über den Zellinhalt von Bacillus oxalaticus Zopf. Sep. aus Arbeiten des bakteriol. Instituts der techn. Hochschule zu Karlsruhe, Heft 1, 1894.

69. Miquel, J, Monographie d'un bacille vivant au-delà de 70 centigrades. Annales de micrographie spécialement consacrées à la bactériologie, aux prototypes et aux protozoaires. Année I Paris 1888. p. 4 ff.

70. Molisch, H, Die Pflanze in ihren Beziehungen zum Eisen. Eine physiologische Studie. Jena 1892

71. Nencki, M., Über Mischkulturen Centralbl. f Bakteriologie, XI, 1892, S. 225 ff.

72. Nishimura, T., Untersuchungen über die chemische Zusammensetzung eines Wasserbacillus. Archiv f Hygiene, XVIII, 1893, S. 318 ff.

73. Overbeck, A, Zur Kenntnis der Fettfarbstoffproduktion bei Spaltpilzen. Nova Acta d. Kaiserl. Leop.-Carol. Acad. d. Naturforscher, Bd LV. Halle 1891, S. 399 ff.

74. Peters, W. L., Die Organismen des Sauerteigs und ihre Bedeutung für die Brotgährung. Bot. Zeitung 1889, No 25 ff.

75. Pfeffer, W.; Locomotorische Riehtungsbewegungen durch chemische Reize Untersuchungen aus dem bot. Institut zu Tübingen, I, S. 363.

76. Pfeffer, W, Über chemotaktische Bewegungen von Bakterien, Flagellaten u. Volvocineen. Ibid I, 1887, S. 582 ff.

77. Prazmowsky, Adam, Über Sporenbildung bei den Bakterien. Biolog. Centralbl, VIII. 1888. S. 301 ff.

78. Protopopoff, Sur la question de la structure des bactéries. Annales de l'institut Pasteur 1891, p. 332 ff.

79. Richardson, A., The action of light in preventing putrefactive decomposition and in inducing the formation of hydrogen peroxyde in organic liquids. Journal of the Chem. Soc. Transactions, t. LXIII, p. 1109.

80. Russel, H. L., Untersuchungen über im Golf von Neapel lebende Bakterien. Zeitschr. f Hygiene. XI, 1891, S. 165.
81. Russel, H. L., Impfungsversuche mit Giards pathogenem Leuchtbacillus. Centralbl. f Bakteriologie u Parasitenkunde, XI, 1892, S. 557 ff.
82 Russel, H. L, The bacterial flora of the Atlantic ocean in the vicinity of Woods Holl, Mass. Botanical Gazette, Vol XVIII, 1893, p. 383.
83. Schewiakoff, W., Über einen neuen bakterienähnlichen Organismus des Süsswassers. Habilitationsschrift Heidelberg 1893
84 Schottelius, M., Biologische Untersuchungen über den Micrococcus prodigiosus Leipzig 1887.
85. Schottelius, M., Beobachtung kernartiger Körper im Innern von Spaltpilzen. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, IV, 1888, S. 705 ff.
86. Sjöbring, N, Über Kerne und Teilung bei den Bakterien. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, XI, 1892, S. 65.
87. Sorokin, N., Eine neue Spirillum-Art. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde. I, 1887, S. 465.
88. Sorokin, N., Noch einmal über Spirillum endoparagogicum. Ibid. VII, 1890, S. 123.
89. Thaxter, R., On the Myxobacteriaceae. a new order of Schizomycetes. Botanical Gazette, Vol. XVII, 1893, S. 389.
90. Trambusti, A., u. Galeotti. G., Neuer Beitrag zum Studium der inneren Struktur der Bakterien. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, XI, 1892, S. 717.
91. Trenkmann, Die Färbung der Geisseln von Spirillum und Bacillen. Centralbl. f Bakteriologie, VI, 1889, S. 433 ff.
92. Trenkmann, Die Färbung der Geisseln von Spirillen und Bacillen. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, VIII, 1890, S. 386.
93. Vignal, W., Contribution à l'étude des Bacteriacées (Schizomycètes). Le Bacillus mensentericus vulgatus. Paris 1889.
94. Wager, H., On nuclear structure in the Bacteria. 61. Meet. Brit Ass. Adv. Soc. London 1892, p. 681.
95. Wahrlich, W., Bakteriologische Studien I. Zur Frage über den Bau der Bakterienzelle. Script. bot. hort bot. Petrop., III, 1890/91.
96. Ward, Marshall, The gingerbeer plant and the organisms composing, it a contribution to the study of fermentation-yeasts and bacteria. Proceedings of the Royal Society, Vol. L, No. 304. London 1891.
97. Wasserzug, E., Variations de formes chez les bactéries. Annales de l'institut Pasteur. II, 1888. p. 75 ff.
98. Winogradsky, Beiträge zur Biologie und Physiologie der Bakterien. Heft 1. Zur Morphologie u. Physiologie der Schwefelbakterien. Leipzig 1888.
99. Winogradsky. S, Über Schwefelbakterien. Bot. Zeitung 1887, No. 31 ff.
100. Winogradsky, S., Über Eisenbakterien. Bot. Zeitung 1888, S. 261 ff.
101. Winogradsky, S., Sur la pléomorphisme des bactéries. Annales de l'institut Pasteur, No. 5, 1889, p. 249.
102. Winogradsky, S., Recherches sur les organismes de la nitrification. 1. mémoire. Annales de l'institut Pasteur, 1890, p. 213 ff.
103. Winogradsky, S, Recherches sur les organismes de la nitrification. 2. mémoire. Ibid. 1890, p. 257 ff.
104. Winogradsky, S., Recherches sur les organismes de la nitrification. 3. mémoire. Ibid 1890, p. 760 ff.

105. Winogradsky, S., Recherches sur les organismes de la nitrification. 4. mémoire: Sur un milieu solide approprié à leur culture. Ibid. 1891.
106. Winogradsky, S., Sur la formation et l'oxydation des nitrites pendant la nitrification. Comptes rendus de l'Acad. 1891, 13 jouillet.
107. Winogradsky, S., Recherches sur les organismes de la nitrification. 5. mémoire. Annales de l'Institut Pasteur, 1891.
108. Winogradsky, S., Contributions à la morphologie des organismes de la nitrification. Archives de sciences biologiques publiés par l'institut impérial de médicine expérimentale à St. Petersburg 1892, t. I.
109. Winogradsky, S., Sur l'assimilation de l'azote gazeux de l'atmosphère par les microbes. Comptes rendus de l'Acad. de Paris, t. CXVI, 1893, p. 1385.
110. Winogradsky, S., Sur l'assimilation de l'azote gazeux de l'atmosphère par les microbes. Comptes rendus etc., 1894, 12 février.
111. Wladimiroff, A., Osmotische Versuche an lebenden Bakterien. Zeitschr. f. physik. Chemie, VII, 1891, S. 529 ff.
112. Zettnow, E, Über den Bau der Bakterien.. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, X. 1891, S. 689.
113. Zimmermann, O. E. R, Die Bakterien unserer Trink- und Nutzwässer, insbesondere des Wassers der Chemnitzer Wasserleitung. Erste Reihe. Chemnitz 1890.
114. Zimmermann, O. E R., Desgl. Zweite Reihe. Chemnitz 1893.
115. Zopf, W., Über Ausscheidung von Fettfarbstoffen (Lipochromen) seitens gewisser Spaltpilze. Berichte d. deutschen bot. Gesellsch., IX, 1891, S. 22 ff.
116. Zopf, W., Beiträge zur Physiologie und Morphologie niederer Organismen. Zur Kenntnis der Färbungserscheinungen niederer Organismen. Mitteilungen aus dem kryptogamischen Laboratorium der Universität Halle, Heft 2, 1892.
117. Zukal, H, Über den Zellinhalt der Schizophyten. Berichte d. deutschen bot. Gesellsch., X, 1892, S. 51 ff.

Die Aufforderung, das Referat über die Fortschritte unseres Wissens bezüglich der Morphologie und Biologie der nicht pathogenen Bakterien zu liefern, ging dem Referenten so spät zu, dass er von vornherein auf eine auch nur annähernde Vollständigkeit seines Berichtes verzichten musste. Es konnte sich nur darum handeln, die wesentlichsten Punkte zusammenzustellen. Dass die Einteilung des Stoffes sich an de Barys Vorlesungen über Bakterien, die zum Ausgangspunkte gewählt wurden als die letzte und einzige Arbeit, welche eine Darstellung unseres gesamten Wissens über alle Bakterien bildet, fast vollständig anschliesst, bedarf wohl keiner Begründung.

Im übrigen ist sich Referent keinen Augenblick darüber unklar, dass auch das bescheidene Ziel, das er sich bei Übernahme des Referates gestellt hatte, nichts weniger als erreicht ist. Die Kürze der ihm gelassenen Zeit, die Unmöglichkeit, die gesamte, äusserst zerstreute Litteratur zusammenzubringen, und endlich der Umstand, dass andere Arbeiten den Referenten stark in Anspruch nahmen, mögen zur Entschuldigung dienen, wenn

einerseits wichtige Arbeiten übersehen oder doch unerwähnt geblieben sind, andererseits minder wichtige Erwähnung gefunden haben.

## I. Bau der Bakterienzelle.

Der Bau der Bakterienzelle ist in der Zeit nach dem Erscheinen der zweiten Auflage von de Barys Vorlesungen über Bakterien der Gegenstand zahlreicher Arbeiten gewesen, ohne dass freilich bis heute eine Einigung über diesen Gegenstand unter den Bakteriologen möglich gewesen wäre. Es stehen sich zwei Ansichten gegenüber, deren eine den Bakterienleib als vollkommen analog organisiert auffasst den Elementarorganen der höheren Pflanzen, in den Bakterien also Zellkern, Plasmaleib und Zellhaut zu unterscheiden versucht, während die andere, von den Botanikern meist geteilte Ansicht dahin geht, dass ein individualisierter Zellkern den Bakterien fehle, bis jetzt wenigstens nicht nachgewiesen sei.

Ernst (28) beschrieb eigentümliche Differenzierungen, die er mit Hilfe eines neuen Färbungsverfahrens im Innern verschiedener Bakterien, des Bazillus der blauen Milch, eines Fluorescens, des Wurzelbazillus und des Hueppe'schen Buttersäurebazillus, auffand. Er fand in diesen Organismen kurz vor der Sporenbildung eigentümliche, mehr oder minder zahlreiche, unregelmässig angeordnete Körner, die er nach ihrem Verhalten zu Farbstofflösungen und Verdauungsflüssigkeiten für Chromatinkörner hält, und als Bakterien-Zellkerne deutet. Weil ihr Auftreten die Sporenbildung einleitet, nennt er sie auch sporogene Körner. Übrigens fand er sie weder beim Bacillus anthracis noch beim Bacillus megaterium, was seine Deutung der Körner als Vorgänger der Sporen und als Zellkerne von vornherein sehr zweifelhaft erscheinen lässt. Schottelius (85) fand im gleichen Jahre, dass die Körper der Stäbchenbakterien, namentlich der grösseren, eine Differenzierung in drei Schichten erkennen lasse, eine äussere homogene farblose Hülle, eine hellgraue mittlere Zone und endlich in der Mitte, allseitig von der letzteren umgeben und der Längsachse des Bazillus folgend, einen feinen dunklen Zentralfaden, den Schottelius mit dem Zellkern identifiziert. Der Teilung des Bazillus geht stets eine Teilung des Zentralfadens, des Kernstäbchens, voraus.

Die wichtigsten Arbeiten in der bezeichneten Richtung hat entschieden Bütschli (15, 16) geliefert, der in den von ihm hauptsächlich untersuchten Schwefelbakterien, Chromatium, Okenii und Ophidomonas jenensis, neben der Hülle und der rot gefärbten Rindenschicht einen farblosen Zentralkörper von deutlich wabiger Struktur auffand, der in seinem Innern mit Hämatoxylin sich rotviolett färbende, kuglige Körner verschiedener Grösse einschloss, die sporogenen Körner Ernsts. Bei Bakterium lineola Cohn fand Bütschli ebenfalls eine farblose Rindenschicht

und einen Zentralkörper, während bei den meisten Bakterien die Rindenschicht nur an den beiden Enden der Zelle oder gar nicht mehr nachweisbar ist, und der Organismus sich im wesentlichen auf Zentralkörper und Membran reduziert. Bei der Teilung der Zelle teilt sich auch der Zentralkörper durch Einschnürung. Trotz dieses Teilungsmodus homologisiert Bütschli den Zentralkörper mit dem Zellkern, hauptsächlich weil er auch in echten Zellkernen von Tier- und Pflanzenzellen die gleiche Struktur und die gleichen Körncheneinschlüsse findet.

Frenzel (39, 40) bestätigte für einen im Darm argentinischer Anurenlarven gefundenen grünen Bazillus im Wesentlichen die Angaben Bütschli's über das Vorhandensein und die Struktur des Zentralkörpers. Auch Wager (94) fand in einem Bazillus, der eine Haut auf faulenden Spirogyrenkulturen bildete, einen Kern, dessen Verhalten bei der Teilung und kurz vor der Sporenbildung er näher beschreibt. Wahrlich (95) kam zu ganz ähnlichen Resultaten wie Bütschli; nur vermochte er die mit Hämatoxylin sich rot färbenden Körnerbildungen des Zentralkörpers nicht aufzufinden. Als Zellkern fasst auch Zettnow (112) im Anschluss an Bütschli den mit gewöhnlichen Kernfärbemitteln sich färbenden zentralen Teil der von ihm untersuchten Formen auf, als Plasma die erst nach vorhergehender Beizung sich färbende Hülle, von welcher die Geisseln ausgehen. Sjöbring (86) beschreibt sogar Teilungsphänomene am Bakterienkern, die an karyokinetische Figuren erinnern, und ebenso beschreiben Trambusti und Galeotti (90) wirkliche Kernteilungen, allerdings sind ihre Deutungen nichts weniger als einwandsfrei. Zukal (117) hält mit Ernst die in den Bakterien durch Tinktion nachweisbaren Körner für Kerne, unterscheidet ein-, zwei- und vielkernige Bakterien und weist den Kernen eine besondere Rolle bei der Bildung der Endosporen zu: Behufs der Endosporenbildung soll der Kern sich mit Plasma umgeben und dieses erst die Sporenmembran ausscheiden. Auch Protopopoff (78) schliesst sich den Ansichten von Ernst über den Bau der Bakterien an. Degegen bestätigt Schewiakoff (83), der einen dem Chromatium Okenii nahestehenden Mikroorganismus, Achromatium oxaliferum, untersuchte, die Angaben Bütschli's über den Bau der Bakterienzelle, die er insbesondere gegen die Deutung Fischers aufrecht erhält.

A. Fischer (32) vertritt gegen Bütschli die Ansicht, dass der Zentralkörper nichts anderes als das kontrahierte Protoplasma sei. Der wabige Bau der Rindenschicht, wie ihn Bütschli beschreibt, wird dadurch vorgetäuscht, dass bei der Plasmolyse einzelne Plasmafäden an der Haut haften bleiben, ein bei höheren Pflanzen leicht zu beobachtender, viel beschriebener Vorgang. Die Plasmolyse tritt bei Bakterien viel eher und leichter ein als bei den Zellen höherer Pflanzen, schon in einer Kochsalz-

lösung von 0,75—1 %; auch in Kulturen sowie im erkrankten Organismus kann Plasmolyse eintreten, und wahrscheinlich wird sie auch schon durch blosses Eintrocknen hervorgerufen. Bei Einwirkung von Salzlösungen kontrahiert sich das Plasma zu einem oder mehreren runden Klumpen, es muss also vorher viel Zellsaft eingeschlossen haben. In einer vor kurzem erschienenen Arbeit (33) bestätigt Fischer im wesentlichen seine früheren Angaben bezüglich der Plasmolyse der Bakterien. Migula (68) studierte ausserordentlich sorgfältig den Bau eines echten besonders dickzelligen, endosporen Bazillus, was um so wünschenswerter war, als die meisten der von Bütschli und seinen Schülern beschriebenen hierher gehörigen Mikroorganismen an der Grenze der Bakterien und Flagellaten stehen, und es fraglich erscheinen lassen, ob man die an ihnen beobachteten Struktureigentümlichkeiten auf die echten Bakterien übertragen darf. Migula fand in den Zellen des Bacillus oxalaticus kurz vor der Teilung stark lichtbrechende Körnchen, sowie ein zentrales, aber das Licht entschieden schwächer als das Plasma brechendes Gebilde. Die ersteren liegen stets in der Wandschicht und stehen hinsichtlich ihres Verhaltens gegen Tinktionsmittel und Verdauungsflüssigkeiten dem Chromatin nahe. Das zentrale Gebilde erwies sich bei näherer Untersuchung ganz unzweifelhaft als eine grosse, mit wässeriger Flüssigkeit gefüllte Vakuole, woran insbesondere auch die plasmolytischen Versuche keinen Zweifel liessen. Eine Wabenstruktur konnte bei Bacillus oxalaticus nicht aufgefunden werden.

Einen wichtigen Beitrag zur Kenntnis der chemischen Zusammensetzung der Bakterien lieferte Cramer (22). Nach den Ergebnissen seiner eingehenden Untersuchungen besitzen weder die Bakterien überhaupt, noch ein und dieselbe Bakterienspezies eine typische Zusammensetzung; vielmehr ändert sich dieselbe je nach der Zusammensetzung des Nährmaterials, welcher sich insbesondere der Eiweissgehalt adaptiert. Nishimura (72) untersuchte einen ebenfalls von Cramer schon untersuchten Wasserbazillus und zwar Material von Kartoffelkulturen und wies als Bestandteile derselben ausser Eiweiss (63,5 % der Trockensubstanz) Lecithin, Xanthin, Guanin, Adenin, Kohlenhydrate etc. nach. Das nach Nencki den Hauptbestandteil der Bakterien bildende Mykoprotein hält er für ein unter Einwirkung der benutzten Reagentien entstandenes Kunstprodukt.

Auf die zahlreichen Arbeiten, in denen neue farbstoffbildende Bakterien beschrieben werden, können wir hier nicht eingehen; insbesondere nicht auf die Fälle der Farbstoffbildung, wo der Farbstoff nicht an den produzierenden Organismus gebunden ist, sondern in den Nährboden hinein diffundiert resp. ausgeschieden wird. Eine Anzahl solcher Fälle, in denen der produzierte Farbstoff zu den Lipochromen gehört, haben Zopf (115)

und Overbeck (73) näher behandelt. Griffiths (46) lieferte einen Beitrag zur genaueren Kenntnis der spektroskopischen und chemischen Eigenschaften des roten Farbstoffes, der von Bacillus prodigiosus produziert wird. Durch einen karotinartigen Farbstoff fand Zopf (117) den Zellinhalt von Sphaerotilus roseus rot gefärbt. Der rote Farbstoff (Bakteriopurpurin) der Purpurbakterien (Chromatium etc.), der ebenfalls an das Plasma gebunden ist, soll nach Engelmann (27) mit einer allerdings schwachen Assimilationsthätigkeit dieser Mikroorganismen im Zusammenhang stehen, insofern, als er denselben eine geringe Zersetzung von Kohlensäure unter dem Einflusse des Lichtes ermöglicht. Winogradsky dagegen (98, 99) bezweifelt ihre Befähigung zur Kohlensäurezersetzung. Auf die Ergebnisse seiner Untersuchungen über den eigenartigen Stoffwechsel dieser Organismen kommen wir später zurück. Eine Zusammenstellung der damals bekannten grünen Farbstoff produzierenden Bakterien lieferte Frick (41). Ueber die Wirkung der Ernährung auf das Auftreten des fluoreszierenden Farbstoffes bei manchen Arten hat Gessard (43) Untersuchungen angestellt, mit dem Ergebnis, dass zur Farbstoffbildung die Zufuhr von Phosphaten besonders notwendig ist. Bazillen, deren Plasmakörper grün gefärbt ist, beschrieb ausser Frenzel (39) insbesondere Dangeard (23), der dagegen das von van Tieghem früher beschriebene Bakterium vireum für identisch mit einer grünen Alge, Stichococcus bacillaris Naeg. hält (24). Es muss dahingestellt bleiben, ob der Farbstoff des Eubacillus multisporus Dangeard wirklich mit dem Chlorophyllfarbstoff identisch ist, und ob der Eubazillus auch assimiliert, Kohlensäure im Licht zersetzt.

Die Membran der Bakterien besteht jedenfalls nicht aus Cellulose. Das wird schon bewiesen durch die Thatsache, dass in allen näher untersuchten Fällen die in den letzten Jahren an den meisten frei beweglichen Bakterien gefundenen Geisseln an ihr entspringen. Freilich hat Dreyfuss (25) aus einigen Arten, z. B. dem Heubazillus nach zwei verschiedenen, zur Isolierung von Cellulose üblichen Methoden eine Substanz isoliert, welche auch darin der echten Cellulose gleicht, dass sie bei Hydrolyse Dextrose giebt, und welche er daher für Cellulose hält. Diese Beobachtungen sind aber um so weniger geeignet, das Vorkommen von Cellulose zu beweisen, als Winterstein[1]) bald darauf zeigte, dass ein nach den gleichen Methoden aus gewissen Faden- und Hutpilzen gewonnenes Präparat, das bei Hydrolyse ebenfalls Dextrose lieferte, eine Stickstoffverbindung ist, also keine Cellulose. Es ist also nicht einmal das Vorkommen von Kohlehydraten überhaupt durch die Untersuchungen von Dreyfuss festgestellt.

[1]) Winterstein, E., Zur Kenntnis der in den Membranen der Pilze enthaltenen Bestandteile. I. Abhandlung. Zeitschr. für physiol. Chem. XIX, 1894 S. 521.

An den frei beweglichen Bakterien sind in den letzten Jahren mit Hilfe neuer Färbungsmethoden in weiter Verbreitung Geisseln als eigentümliche Bewegungsorgane nachgewiesen worden, insbesondere durch die Arbeiten von Löffler (59, 60), Trenkmann (91, 92) u. a. Schon durch diese ersten Untersuchungen wurden die wesentlichen Typen der Begeisselung entdeckt. Geisseln an beweglichen Mikrokokken, deren erste von Ali-Cohen (2) und Mendoza (65) entdeckt waren, Stäbchenbakterien und Spirillen mit polaren, einzelnen Bewegungsorganen und Bazillen mit über den ganzen Körper angehefteten Geisseln (Bacillus subtilis Cohn), endlich Spirillen mit polaren Geisselbüscheln (Spirillum undula Ehrenb.) Eine bewegliche Sarcina (Sarcina mobilis) mit Geisseln entdeckte Maurea (64). Dass die Geisseln stets der Haut angeheftet sind, wurde schon im Vorhergehenden erwähnt.

Über den Bau, die Bildung und das Verhalten der Geisseln unter verschiedenen Bedingungen und in verschiedenen Entwickelungsstadien der Bakterien hat Fischer in seiner neuesten Arbeit (33) wichtige Beobachtungen mitgeteilt. Darnach beruht die Sistierung der Bewegung bei Übertragung in konzentriertere Salzlösungen auf einer eintretenden Geisselstarre, nicht auf Plasmolyse, wie Wladimiroff (111) vermuthet hatte, und Fischer liefert den exakten Beweis, dass die Geisseln wirklich die Bewegungsorgane der Bakterien sind, dass nicht etwa der Inhalt der Bakterienzellen durch rhythmische Kontraktionen die Bewegung unterhält. Bei der Sporenbildung werden die Geisseln nicht abgeworfen oder eingezogen; ein Einziehen der Geisseln scheint überhaupt ebenso wie bei Flagellaten u. s. w. nicht möglich zu sein. Wo überhaupt ein Verlust der Bewimperung eintritt, da kommt dieser durch Abwerfen der Geisseln zustande. Auf die Verwertung der Begeisselung für die Zwecke der Systematik kommen wir im nachfolgenden noch ausführlich zurück.

## II. Zellformen.

Über die Gestalt der Bakterien und ihren Wechsel in der gleichen Spezies hat Hansen (48, 49) vor kurzem ausgezeichnete Untersuchungen veröffentlicht. Bei den von ihm studierten Essigsäurebakterien, deren er drei unterscheidet: Bacterium Pasteurianum, aceti und Kützingianum, und von denen er das Bacterium Pasteurianum am eingehendsten untersuchte, sind drei verschiedene Gestalten zu unterscheiden: Ketten von Kurzstäbchen, die Langfäden und die ausgebauchten Formen (sogen. Involutionsformen). Als formbildender Faktor erscheint im wesentlichen die Temperatur: Bei Temperaturen zwischen dem Wachstumsminimum und dem Optimum (34° C.), oder doch das letztere nicht wesentlich überschreitend, stellt sich die Kettenform, gebildet von Kurzstäbchen, ein; kultiviert man

solche Ketten bei 42—40,5° C., also in der Nähe der oberen Temperaturgrenze des Wachtums (40° C.), so strecken sich die Kurzstäbchen, und man findet nach kurzer Zeit nur Langstäbchen, teils vereinzelt, teils noch zu Ketten vereinigt, aber sich leicht isolierend. Bringt man die Langstäbchenkultur dann wieder in einen Raum von ca. 34° C., so kommen ausgebauchte, sogen. Involutionsformen zum Vorschein, und die Langfäden zerfallen in Kurzstäbchen. Dabei schwellen eben die langen Fäden, bevor sie sich teilen, an einer oder mehreren Stellen stark an und gliedern sich erst dann, so dass sie sich wieder in Ketten von Kurzstäbchen umbilden. Dabei kann sowohl der ganze fädige Teil der Langfäden sich gliedern, als auch ein Teil der Anschwellungen. Die dicksten von den letzteren bleiben jedoch immer ungeteilt und lösen sich zuletzt auf. Infolge dieser Untersuchungen Hansens sind wir also zu der wichtigen Erkenntnis gelangt, dass die bisher auf die Autorität Naegelis wohl allgemein als Produkte krankhafter Umbildung, als Vorzeichen des baldigen Absterbens aufgefassten Involutionsformen wenigstens bei den drei untersuchten Essigsäure-Bakterien ein regelmässiges, unter den günstigsten Wachstumsbedingungen auftretendes Zwischenglied des beschriebenen Entwickelungszyklus auf der Rückkehr von relativ ungünstigen Züchtungsbedingungen bei hoher Temperatur zu normalem Wachtum unter den günstigsten Verhältnissen bildet. Weitere Untersuchungen müssen über die Frage nach der Zulässigkeit einer Verallgemeinerung dieser Auffassung entscheiden.

## III. Die Sporenbildung.

Nach der Art und Weise der Sporenbildung glaubte de Bary bekanntlich die Bakterien in zwei grosse Abteilungen unterscheiden zu können, in solche mit Endosporen und solche mit Arthrosporen. Bei den letzteren sollen sich vegetative Zellen ohne weiteres durch Membranverdickung u. dergl. in die Sporen umwandeln. Es ist schon vielfach hervorgehoben, dass unzweifelhafte Arthrosporen überhaupt nicht bekannt sind. Wenigstens ist von den als Arthrosporen gedeuteten Dingen meist nicht bewiesen worden, dass dieselben Sporencharakter, also insbesondere grössere Resistenz gegen ungünstige Verhältnisse haben als vegetative Zellen, und die Arthosporen sind auch nicht durch eine besondere Art der Keimung vor den vegetativen Zellen ausgezeichnet: Bei Wiederbeginn der Entwickelung fangen sie einfach an zu wachsen und sich zu teilen wie die gewöhnlichen Zellen auch. Ob daher wirklich eine Sporenbildung im Sinne von Arthrosporen vorkommt, dürfte mehr als fraglich erscheinen, um so mehr, als man auch bei Mikrokokken jetzt typische endogene Sporenbildung gesehen haben will. (Micrococcus ochroleueus Prove, Sarcina pulmonum Virch. Haus).

Auf diesen Umstand hat wohl zuerst Prazmowsky (77) aufmerksam gemacht, der allerdings den Modus der Sporenbildung bei dem von ihm untersuchten Micrococcus ureae Cohn nicht beobachtete, wohl aber die Keimung, die ganz nach dem Typus der Keimung endogen entstandener Bakteriensporen vor sich ging. Jedenfalls ist aber bisher erst ein Typus der Sporenbildung, und zwar der endogene, bei den Bakterien sicher bekannt.

Leuconostoc, das früher als typisches Beispiel eines arthrosporen Bakteriums galt, hat sich bei den neueren Untersuchungen Liesenbergs und Zopfs (58) nicht als arthrospor erwiesen.

Die feineren Vorgänge bei der Bildung und auch bei der Keimung einer Anzahl von Endosporen untersuchten genauer A. Koch (54), Peters (74) und L. Klein (52, 53) und betraten damit den Weg, auf dem allein ein gedeihliches Fortschreiten unserer Kenntnisse über die Sporenbildung bei den Bakterien zu erwarten ist. Klein kommt auf Grund seiner Untersuchungen zu dem Resultat, dass zwei Typen der Endosporenbildung, allerdings durch Übergänge verbunden, zu unterscheiden sind: Einmal — und das ist der schon länger bekannte Fall — tritt die Spore zunächst als undeutlich umschriebener, sehr kleiner Fleck auf, der, heranwachsend, bald ein stärkeres Lichtbrechungsvermögen annimmt und dann auf Kosten des Zellplasmas die definitive Grösse erlangt, wie sie für die Spore der betreffenden Spezies charakteristisch ist. Zu dieser Klasse gehören alle bisher genauer bekannten Fälle der Sporenbildung mit einziger Ausnahme eines von Peters beschriebenen Falles (Bazillus E), der ein Bindeglied von dem eben beschriebenen Modus der Sporenbildung zu dem von Klein aufgefundenen Typus darstellt. Bei diesem, der bei einer Anzahl von Sumpfbakterien beobachtet wurde, schwillt die Zelle an der Stelle, wo die Spore entstehen wird, etwas an, das Plasma der Anschwellung aber kontrahiert sich, indem es sich von der Wand abhebt, und indem seine Lichtbrechung stetig stärker wird, mehr und mehr bis zur definitiven Gestalt und Grösse der zukünftigen Endospore. Dem räumlichen Wachstum resp. der allmählichen Volumvergrösserung der Sporenanlage beim ersten Typus der Sporenbildung steht eine Volumabnahme der Sporenanlage bis zur Erreichung der definitiven Sporengrösse beim zweiten Typus gegenüber. Weitere Beobachtungen müssen über die Verbreitung sowie über die morphologische und systematische Bedeutung dieser Typen entscheiden.

Die Sporenbildung und Sporenkeimung seines Spirillum endoparagogicum beschrieb Sorokin (87, 88).

Dass Ernst (28) und Frenzel (39, 40) die Sporen in Zusammenhang mit den von ihnen gefundenen Kernen resp. sporogenen Körnern bringen, wurde schon im vorigen erwähnt.

Über die Bedingungen der Sporenbildung ist insbesondere hervorzuheben, dass dieselbe keineswegs als eine Folge der Erschöpfung der Nährmedien an gewissen Nährstoffen anzusehen ist, wie insbesondere Vignal (93) für den Bacillus mesentericus vulgatus gezeigt hat. In wie geringem Grade überhaupt die Kulturmedien von den Bakterien ausgenutzt werden, und dass von einer Erschöpfung des Nährmaterials gar nicht die Rede sein kann, das geht, wenigstens für feste Nährböden verschiedener Art, aus den schon im vorhergehenden erwähnten Untersuchungen Cramers hervor (22).

## IV. Systematisches. Pleomorphismus und Varietätenbildung.

Eine neue Ordnung der Spaltpilze stellte Thaxter (89) im Jahre 1893 auf, die der Myxobakteriaceen, dadurch ausgezeichnet, dass die einzelnen Individuen nach einer vegetativen Periode, in der sie sich durch Zweiteilung vermehren und durch eine von ihnen ausgeschiedene gelatinöse Grundmasse zusammengehalten werden, Aggregate verschiedener Form bilden, in denen zuletzt die Einzelelemente, Stäbchen oder Kokken, enzystiert werden. In einfachen Fällen, bei den Gattungen Myxobakter und Myxokokkus, je nachdem die Cysten Stäbchen oder Kokken einschliessen, bilden die Aggregate sitzende oder gestielte Träger (Cystophoren), welche die Cysten einschliessen; bei Chondromyces gleichen die Cystophoren Aspergillus-Formen: ein Stiel trägt auf kugeligem Köpfchen spindelförmige Cysten, welche wie Konidien abfallen und durch den Wind verbreitet werden können, aber wie das ganze Gebilde in ihrem Innern Bazillen enthalten. Die Chondromycesarten sehen manchen Fadenpilzen so ähnlich, dass sie als solche (Aspergillus crocatus, Stigmatella aurantiaca) früher beschrieben sind. Weitere Untersuchungen über die Entwickelungsgeschichte und Biologie dieser seltsamen Gebilde, die allerdings eine Analogie in den Akrasieen unter den Myxomyceten besitzen, sind sehr wünschenswert.

Im übrigen ist die Systematik bezüglich unserer Gruppe noch ziemlich auf dem gleichen Standpunkte wie vor dem Zeitraum, den das vorliegende Referat umfasst. Es erscheint beinahe als selbstverständlich, dass man nach der Entdeckung einer sicheren Tinktions-Methode der Geisseln auch diese Organe einer systematischen Gruppierung zu Grunde zu legen versuchte. Den ersten Versuch dazu machte Messea (66), dessen Arbeit mir nur aus dem Referat bekannt ist. Messea schlägt eine Einteilung der Bakterien vor in Gymnobakteria (geissellose) und Trichobakteria und teilt die letzten wieder ein in Monotricha (mit einer polaren Geissel), Lophotricha (mit Geisselbüscheln an einem Pol), Amphitricha (mit je einer Geissel an jedem Ende) und Peritricha (mit über den ganzen Körper zer-

streuten Geisseln). Der Versuch ist jedenfalls verfrüht und auf einer zu geringen Anzahl von vorhandenen Beobachtungen aufgebaut, hat darum wohl keinen Anklang gefunden. Auch umfasst er, wie man sieht, nur die gestreckten Formen, nicht die Mikrokokken.

Von neuem aufgenommen wurde das neue Einteilungsprinzip vor ganz kurzer Zeit von A. Fischer (33), der sich ebenfalls aber auf die Bazillen (Bacterien s. str.) und die Spirillen beschränkt. Die Bacillacei teilt er ein in die Bacillei, unbewegliche, geissellose Formen umfassend, die Bactrinei, beweglich, mit polarer Einzelgeissel, die Bactrillei, beweglich, mit polarem Geisselbüschel, und endlich die Bactridiei, bewegliche Formen mit diffusen Geisseln. Unter den Spirillaceen unterscheidet er zwei Gattungen: Vibrio, mit polarer Einzelgeissel und Spirillum, mit einem meist polaren Geisselbüschel aus mehreren langen Haupt- und kurzen Nebengeisseln. Auf die einzelnen Gattungen, welche Fischer in den Unterfamilien der Bacillacei unterscheidet, und welche kaum ganz einwandsfrei sein dürften, gehe ich nicht näher ein.

Die weitgehenden Ansichten über den Pleomorphismus der Bakterien, wie sie seinerzeit insbesondere Zopf noch äusserte, dürften heute wohl als überwunden gelten, nachdem insbesondere Winogradsky (101) an dem Organismus, welchen Zopf als pleomorph beschrieben hatte, der Beggiatoa roseo-persicina, die Unrichtigkeit solcher Anschauungen durch genauen Verfolg der Entwickelungsgeschichte erwiesen hat. Alle die Formen (Thiothrix, Chromatium etc.), welche von Zopf seinerzeit in den Formenkreis von Beggiatoa eingereiht waren, zeigten sich bei der Untersuchung als durchaus selbstständig. Dass natürlich im Laufe der Entwickelungsgeschichte Gestaltsveränderungen vorkommen, giebt auch Winogradsky zu. Doch ist dieser vorkommende Gestaltswechsel von weit geringerem Umfange, als man bisher annahm. Auch Verteidiger des Pleomorphismus, z. B. Metschnikoff (67), führen als Beispiele desselben nur die relativ geringen Gestaltsunterschiede z. B. des Bacillus prodigiosus an, dessen Stäbchen oft von Kokken nicht zu unterscheiden sind. Auch die Untersuchungen von Büsgen (67) über Cladothrix dichotoma widerlegen die schon von Winogradsky angezweifelten früheren Angaben über den Pleomorphismus dieses Organismus und zeigen den relativ einfachen Entwickelungsgang und Formenkreis, den Cladothrix durchläuft. Von einer Inkonstanz der Spezies oder vielmehr einem so weiten Speziesbegriff, wie ihn Billroth und Naegeli annahmen, ist heute natürlich nicht mehr die Rede.

Dagegen sind allerdings neue und wichtige Erkenntnisse gewonnen worden über die Bildung von Varietäten, welche meist durch den Verlust gewisser Eigenschaften, insbesondere der Fähigkeit der Sporen- resp. Farb-

stoffbildung, von der Stammform sich unterscheiden. Unter den nicht parasitischen Bakterien ist es insbesondere die Fähigkeit der Farbstoffproduktion, welche unter gewissen, oft unbekannten Bedingungen verloren geht. So glaubt Wasserzug (97) aus seinen Untersuchungen über das Verhalten des Bacillus prodigiosus den Schluss ziehen zu können, dass Modifikationen des Nährmediums ebensowohl die Form wie die physiologische Thätigkeit eines Mikroorganismus dauernd verändern können. Die Beobachtungen, auf welche er diesen Schluss aufbaut, dass nämlich der Bacillus prodigiosus bei Züchtung in dünnflüssigen und sauren Nährmitteln Fäden und bewegliche, fadenförmige Bazillen bildet und keinen Farbstoff produziert, hatte übrigens vor ihm schon Schottelius (84) gemacht. Kübler (55) aber vermochte durch wiederholte Übertragung auf feste Nährböden den charakteristischen Wachstumsmodus und das Vermögen der Farbstoffproduktion wiederherzustellen. Anders verhielt sich die farblose, oder vielmehr keinen Farbstoff bildende Race des roten Kieler Bazillus, welche Laurent (56) dadurch erhielt, dass er Aussaaten der Normalform auf Kartoffelscheiben 3 Stunden den Strahlen der Julisonne aussetzte und dann bei 33° hielt. Die sich entwickelnden Kolonien waren alle farblos und behielten diese Eigentümlichkeit auch bei Übertragung auf weitere Nährböden, die bis zur 32. Kultur fortgesetzt wurden. Die farblose Race erzeugt aber den roten Farbstoff wieder, wenn man die Kultur von Anfang an bei 10—25° hält. Das ist aber kein Rückschlag zur Stammform; denn hält man eine weitere Kultur wieder bei 30—35°, so wird kein Farbstoff gebildet. Diese Abhängikeit der Farbstoffbildung von der Temperatur wurde in 12 successiven Kulturen konstant gefunden. Durch Belichtung wurde also aus dem roten Kieler Bazillus eine Race gewonnen, bei der die Pigmentbildung von der Temperatur abhängig ist, indem dieselbe gerade in der Temperatur des Wachstumoptimums ausbleibt, und diese Eigenschaft erwies sich als konstant und erblich. Behr (3) beschreibt eine nicht mehr farbstoffbildende Race des Bacillus cyanogenes, bei der die Regeneration des Vermögens der Farbstoffbildung in Milch nicht gelang, aber wohl nur deshalb, weil die Versuche nicht lange genug fortgesetzt wurden. Gessard wenigstens (42), der vom Bazillus der blauen Milch mehrere konstante, durch ihr Vermögen der Pigmentbildung sich unterscheidende Racen erzielte, vermochte diesen allen das Vermögen der Pigmentbildung vollständig wieder anzuzüchten und konstatierte dabei auch, dass sich in dieser Beziehung zwischen den verschiedenen Zellen einer Kultur der degenerierten Racen des Bacillus cyanogenes die grössten individuellen Differenzen zeigten, indem die einen mehr, die anderen weniger degeneriert waren und dementsprechend die Nachkommen der einen später oder gar nicht, die der anderen eher und leichter das Vermögen der Farbstoffbildung wiedererlangten.

## V. Vorkommen und Verbreitung.

Unsere Kenntnisse über das Vorkommen der Bakterien und ihre Verbreitung sind in der Zeit, welche dieser Bericht umfasst, allerdings nicht unwesentlich vertieft und erweitert. Vollständig neues oder theoretisch besonders wichtiges, von den früheren Erfahrungen abweichendes ist indessen nicht darunter. Wir begnügen uns, bezüglich des Bakterienvorkommens in der Luft, besonders auch in den höheren Luftschichten, auf eine Arbeit Christianis (18) hinzuweisen, der eine Abnahme der Keimzahl mit der Höhe über dem Boden fand. Die Bakterien des Trinkwassers haben unter anderem eine eingehende Bearbeitung erfahren durch Zimmermann (114), der 75 Arten beschreibt. Karlinski (50) fand bei einer bakteriologischen Untersuchung des Borke-Lees (Bosnien) eine Abnahme der Keimzahl im Wasser mit zunehmender Tiefe, während der Grundschlamm natürlich ausserordentlich reich an Keimen war. Auch in den oberflächlichen Wasserschichten liess sich eine Abnahme der Keimzahl vom Ufer nach der Mitte hin konstatieren.

Vollständig neu hinzugekommen ist die Bearbeitung der Bakterienflora des Meeres. In dieser Beziehung nennen wir die Arbeiten von Russel und B. Fischer. Russel (80) machte seine ersten Untersuchungen im Golf von Neapel[1]) und fand zunächst die Zahl der im Meerwasser fern von der Küste lebenden Bakterien bedeutend kleiner, als die Zahl der im gleichen Volum Süsswasser vorhandenen. Dann aber sind die Arten der hohen See und des Süsswassers vollständig verschieden. Der Bakteriengehalt des Schlammes ist stets viel grösser als der gleicher darüber stehender Wassermassen, und die Schlammflora ist auch qualitativ durchaus verschieden von den eigentlichen Wasserbakterien. Die bei der Untersuchung der Bakterienflora des atlantischen Ozeans gefundenen Resultate Russels (82) weichen von den früher im Golf von Neapel erhaltenen, was Individuen- und Artenzahl angeht, erheblich ab. Es bestätigte sich das allgemeine Vorkommen von Bakterien im Seewasser, sowohl auf hoher See wie an der Küste, sowie die geringe Zahl derselben gegenüber dem Süsswasser. Dagegen war die Individuenzahl weit kleiner als bei Neapel. Die Flora des Schlammes ist eine eigenartige, von den

---

[1]) Anmerkung des Herausgebers. Schon vor Russel hat im Jahre 1889 Sanfelice auf Veranlassung von Frank Untersuchungen über den Spaltpilzgehalt des Meerwassers im Golf von Neapel angestellt und nachgewiesen, dass in der Nähe der Küste sehr viel mehr Spaltpilze vorhanden sind, als auf hoher See; schon 3 Kilometer von der Küste entfernt ist die Zahl noch sehr gering. Ähnliche Resultate habe ich selbst erhalten und fragmentarisch in meinem Buche „Über die Ursachen der angeborenen und erworbenen Immunität. Berlin 1891, A. Hirschwald“ mitgeteilt. Lubarsch.

Wasserbewohnern abweichende. Im übrigen ist die Zahl der im Meer endemischen Arten eine sehr geringe; die meisten dürften über grössere Flächen verbreitet sein. B. Fischer (36) bearbeitete die Ergebnisse der Planktonexpedition. Bis 800 und 1100 m Tiefe konnten Bakterien noch sicher nachgewiesen werden, bis 400 m Tiefe wurden sie regelmässig und auch in grösserer Zahl gefunden, auf dem Meeresgrund im Ozean konnten Bakterien mit Sicherheit nicht nachgewiesen werden. Alle Meerbakterien sind morphologisch durch die grosse Mannigfaltigkeit in Form und Grösse ausgezeichnet, welche die einzelnen Arten bei regelmässigem Vorkommen schraubiger Formen darbieten. Von den Landbakterien stehen die Kommabazillen in der Form den Meeresbakterien am nächsten, und Fischer fasst die Schraubenform der letzteren als Anpassung an das Wasserleben auf. Bemerkenswert ist die Resistenz mancher Arten gegen hohen Druck (100 und mehr Atmosphären). Russels Angaben über die Artenarmut der Bakterienflora der hohen See werden von Fischer bestätigt.

Bezüglich der marinen Leuchtbakterien muss auf das folgende verwiesen werden.

## VI. Vegetationsbedingungen. Kraftwechsel.

Über die Temperaturgrenzen, zwischen denen Bakterienwachstum überhaupt sich bewegt, sind einige wichtige Arbeiten zu erwähnen. Miquel (69) isolierte aus Abortflüssigkeit einen Bacillus thermophilus, dessen Wachstumsoptimum bei Kultur in Bouillon zwischen 65 und 70° liegt, und der unter 40° überhaupt nicht wächst. Globig (44) vermochte aus Gartenerde, die, wie der Kulturboden überhaupt, ein förmliches Magazin der verschiedensten Bakterienformen bildet, nicht weniger als 30 Mikroorganismen zu isolieren, die bei 60° auf Kartoffeln sich noch sehr üppig entwickelten, bis auf 2 Schimmelformen sämtlich endospore Stäbchenbakterien. Bei weiterer Erhöhung der Temperatur nahm die Zahl der sich entwickelnden Arten stetig ab und wurde Null bei circa 70°. Von 12 näher untersuchten Arten vermochten die meisten unter 50°, einige sogar unter 60° überhaupt nicht mehr zu wachsen. Ihr Vorkommen war auf die oberflächlichen Schichten des Bodens beschränkt. Andererseits beobachteten Forster (38) und B. Fischer (35) Bakterienwachstum noch bei 0°. Fischer fand im Wasser des Kieler Hafens, sowie im Boden nicht weniger als 14 solcher Formen und Forster beobachtete in Nahrungsmitteln, Gartenerde, Abfallstoffen etc. wohl wenige Arten, aber diese in um so grösserer Individuenzahl.

Die Ursache der Resistenz der Bakteriensporen gegen trockene Hitze sieht Cramer (21) in ihrer Wasserarmut; sie enthalten ihr sämtliches Wasser in hygroskopisch gebundenem Zustande, geben es also in trockener Luft schnell ab und sind dann ganz wasserfrei. Sie verhalten sich also

wie die ruhenden Samen vieler höherer Pflanzen, z. B. vieler Leguminosen, die ebenfalls hohe Erwärmung ohne Schädigung der Keimkraft überstehen.

Wärmeproduktion durch den Stoffwechsel von Bakterien beobachtete Cohn (19, 20), nach dem die Temperaturerhöhung zusammengehäuften Grases resp. nassen Heues und Mistes durch die Entwickelung des Bacillus subtilis, die nasser Baumwollenabfälle durch einen Mikrokokkus hervorgebracht wird. Richtungsbewegungen, durch Wärme veranlasst, und zwar Wachstum nach der Wärmequelle hin, fand Beyerinck (10) bei Bacterium Zopfii, das sonach positiv thermotaktisch ist.

Pfeffer (75, 76) fand ganz ähnliche Richtungsbewegungen frei beweglicher Bakterien auf, veranlasst durch gewisse chemische Substanzen, die von einem Punkte aus in der von Bakterien erfüllten Flüssigkeit diffundieren. Nahrungsstoffe wirken dabei ganz allgemein, wenigstens bis zu einer gewissen Konzentration anlockend, schädliche Salze dagegen im Allgemeinen, aber durchaus nicht immer, abstossend. Auch Massarts Arbeit (63) lieferte wichtige Beiträge zur Kenntnis der chemotaktischen Bewegungen. Ali-Cohen (1) benutzte die chemotaktischen Eigenschaften zum Einfangen und Isolieren der einzelnen Arten.

Eigentümliche Anordnungen von beweglichen Bakterien, die zum Teil infolge Zusammenwirkens der chemotaktischen Eigenschaften und des Sauerstoffbedürfnisses der Bakterien zustande kommen, nennt Beyerinck (9) Atmungsfiguren. Bringt man z. B. eine Bohne auf den Boden eines Reagensglases, das man dann mit sterilisiertem Wasser füllt, so quillt die Bohne, nimmt den im Wasser gelösten Sauerstoff auf und lässt organische Stoffe und Salze in das Wasser diffundieren. Die auf der Bohne befindlichen Bakterien, anfänglich nur eine Art: Bacillus perlibratus, vermehren sich und bilden eine Trübung zunächst in nächster Nähe der Bohne, bald aber entfernen sie sich davon infolge Sauerstoffmangels und sammeln sich dort, wo genügend Sauerstoff von oben und der von der Bohne kommende Diffusionsstrom zusammentreffen, zu einer dünnen Schicht, einem »Bakterienniveau« an. Je weniger Sauerstoff über der Oberfläche des Wassers sich befindet, um so höher steigt das Bakterienniveau und umgekehrt. In homogenen Nährstofflösungen reguliert natürlich das Sauerstoffbedürfnis allein das Bakterienniveau, und Beyerinck unterscheidet den Aërobentypus, Bakterien nur bei reichem Sauerstoffzutritt beweglich, den Spirillentypus, durch hohe Empfindlichkeit gegen Sauerstoffspuren charakterisiert, und den Anaërobentypus, charakterisiert durch das Aufsuchen der geringsten Sauerstoffspannung. In einer vorzüglichen Arbeit hat Beyerinck (8) die typischen Vertreter des letzteren Typus, die Buttersäure-Bakterien, früher als Bacillus amylobacter zusammengefasst, ihrem ganzen Verhalten

nach genau charakterisiert und unterschieden, und hier ist auch zum ersten Mal der exakte Nachweis geführt, dass nicht nur lebende Substanz sich auch bei völligem Abschluss von Sauerstoff bewegen kann, sondern auch, dass es wirklich Organismen gibt, die bei vollständiger Abwesenheit von Sauerstoff ins Unbegrenzte weiter wachsen können. Granulobacter butylicum, das Butylferment, ist durch sein kräftiges Reduktionsvermögen in den Stand gesetzt, ohne Sauerstoff unbegrenzt zu leben, es ist sogar obligat anaërob, während in anderen Fällen, bei fakultativer temporärer Anaërobiose, wo das Reduktionsvermögen fehlen, (Hefe) oder vorhanden sein kann (Granulobacter polymyxa), und bei fakultativer permanenter Anaërobiose (Milchsäureferment der Gährungsindustrie), wo das Reduktionsvermögen kräftig ist, zeitweise Sauerstoffzufuhr notwendig oder doch unschädlich und unter Umständen vorteilhaft ist.

Bezüglich der Wirkung des Lichts haben wir schon im vorhergehenden erwähnt, dass nach Engelmann (27) die Purpurbakterien im Licht eine geringe, aber deutliche Assimilation der Kohlensäure zeigen sollen, dass aber Winogradsky (98, 99) gewichtige Bedenken gegen das Bestehen einer Assimilationsthätigkeit äussert.

Über die Wirkung des Lichts auf die Farbstoffproduktion des roten Kieler Bazillus haben wir im Vorhergehenden schon berichtet. Etwas näher müssen wir aber eingehen auf die Wirkungen des Lichts auf die Lebens- und Wachstumsfähigkeit der Bakterien, wobei wir uns jedoch auf die letzten und wichtigsten Arbeiten hierüber beschränken. Nach Buchners Untersuchungen (13) wirkt das direkte Sonnenlicht auf die verschiedensten, im Leitungswasser vorhandenen Bakterien sehr schnell tötend ein, gleichgültig ob Nährsalze zugesetzt sind oder nicht. Diffuses Licht wirkt langsamer, doch deutlich. Im Dunkeln fand bei den Parallelversuchen sogar eine Vermehrung der Keimzahl in der gleichen Zeit statt. Dass nur das Licht als solches, nicht die Wärmestrahlen das wirksame Agens waren, zeigten Versuche unter höherer Wasserschicht. Buchner weist mit Recht darauf hin, dass nach diesen Ergebnissen wohl das Licht ein Hauptfaktor bei der in hygienischer Beziehung so wichtigen Selbstreinigung der Flüsse sein dürfte, und übereinstimmend mit der Theorie, fand er denn auch im Wasser der Isar oberhalb München zwischen Mitternacht und Sonnenaufgang weit mehr Keime als am Tage, so dass sich die günstige Wirkung der Dunkelheit auf die Bakterienvermehrung und die desinfizierende Wirkung der Belichtung deutlich erkennen lässt. Über die Art und Weise, wie das Licht dabei wirksam ist, sind die Arbeiten von Richardson (79) und Gottstein (45) geeignet, Aufschluss zu geben. Richardson fand, dass im belichteten Harn bei Sauerstoffzutritt sich Wasserstoffsuperoxyd bildet, das von den Bakterien schnell wieder zersetzt wird, in sterilisiertem

Harn aber beständig ist. Die Bakterien werden bei der Zersetzung des Wasserstoffsuperoxyds selbst getötet. Wasserstoffsuperoxydzusatz zu Harn im Überschuss wirkt sterilisierend, und auch nicht sterilisierter, belichtet gewesener Harn tötet bei Zusatz einer kleinen Menge sich zersetzenden Harns die Mikroorganismen des letztern, thut dies aber nicht mehr, wenn vorher in ihm das Wasserstoffsuperoxyd durch sterilisiertes Mangansuperoxyd zerstört ist. Daraus schliesst Richardson, dass die Sterilisation des Harns im Licht zum Teil, wenn nicht ganz, auf der Wirkung des Wasserstoffsuperoxyds beruht. Gottstein untersuchte die Wirkung der lebenden Bakterienzelle auf das Wasserstoffsuperoxyd näher und findet, dass die Fähigkeit der Zelle, das Wasserstoffsuperoyxd zu spalten, auf das in ihr vorhandene Nuklein zurückzuführen ist. Gottstein gründet darauf eine Methode zum Nachweis lebender Bakterien im Wasser, Speisen u. s. w.

Die Lichtentwickelung durch Bakterien hat in den letzten Jahren eine so vielseitige Bearbeitung erfahren, dass wir uns mit dem Hinweis auf einige wenige Arbeiten begnügen müssen. Besonders die Meeresflora ist reich an phosphoreszierenden Bakterien, welche die Ursache des Meerleuchtens, sowie des Leuchtens sowohl toter Seefische wie lebender Meertiere bilden (Russel 81). Eine ausgezeichnete Monographie der marinen Leuchtbakterien hat Beyerinck (4, 5) geliefert und hier auch die ältere Litteratur vollständig angegeben. Durch Zuchtwahl vermochte Beyerinck (4) auch nicht phosphoreszierende Varietäten zu erzielen, welche diese Eigenschaft konstant beibehielten. Sonst hindern Sauerstoffmangel, Salzmangel oder Mangel an Kohlehydraten die Phosphorescenz. Das Leuchten des Fleisches toter Fische, auch von Meerwasser wird bewirkt durch Photobacterium Pflügeri Ludwig und Beyer. Photobacterium indicum Beyer., von Fischer entdeckt, verursacht das Leuchten im indischen Ozean, Ph. luminosum Beyer., das der Nordsee, Ph. balticum Beyer., und Fischeri Beyer. das der Ostsee. Sechs neue Photobakterien beschrieb Katz (51) aus der See von Sidney. Die meisten Forscher auf diesem Gebiete nehmen an, dass das Leuchten an das Cellumen geknüpft sei, nicht an einen ausgeschiedenen Stoff, und das wird dadurch sehr wahrscheinlich, dass das Leuchten an Lebensthätigkeit gebunden ist und sowohl bei niederer Temperatur wie bei Einwirkung von Anästhetica aufhört.

## VII. Stoffwechsel. Wirkung auf das Substrat.

Loew (61, 62) teilt die Mikroorganismen nach ihrer Ernährungsweise ein:

I. Bakterien, welche nur von Eiweisstoffen und diesen nahestehenden Stoffen leben können;

II. Bakterien, welche ihre organische Substanz aus kohlensaurem Ammon bilden können, auf die wir im folgenden noch zurückkommen, und

III. Bakterien, welche aus zahlreichen den Proteïnstoffen fernstehenden organischen Substanzen ihren Körper aufzubauen vermögen.

In die erste Klasse gehört neben vielen pathogenen Bakterien auch der von Beyerinck (7) beschriebene Bacillus cyaneo-fuscus, der aus Pepton seinen Kohlenstoffbedarf ebensowohl wie seinen Stickstoffbedarf decken kann. Loew stellt sich vor, dass die Bakterien der Klasse II. aus dem zu ihrer Verfügung stehenden Nährstoff zunächst Formaldehyd bilden und aus diesem Kohlehydrate und Eiweisstoffe aufbauen. Je schwieriger ceteris paribus die Bildung von Formaldehyd aus dem Nährmaterial ist, um so geringer ist sein Nährwert. Über den Einfluss der chemischen Konstitution, der Struktur der Molekel auf den Nährwert muss das Original verglichen werden, das ausserdem eine ausführliche Zusammenstellung über die Ursachen und Gesetze der desinfizierenden Wirkung der Bakteriengifte gibt.

Auf die ausserordentlich reiche Litteratur über Gährungserscheinungen, welche durch Bakterien hervorgerufen werden, können wir hier nicht eingehen. Wir berühren nur kurz wegen der nahen Beziehungen und Analogien dieses Gegenstandes zu den sogenannten Mischinfektionen die Mischgährungen, die Fälle, wo die Symbiose verschiedener Arten in einer gährungsfähigen Lösung eine quantitative oder sogar eine qualitative Veränderung der Gährung zur Folge hat gegenüber derjenigen, die durch jeden der beteiligten Mikroorganismen allein hervorgebracht worden wäre. Dem schon früher bekannten Beispiel einer symbiotischen Vergährung, dem Kefir-Ferment, das von Beyerinck (11) eingehend untersucht wurde, fügte Ward (96) als einen ganz analogen Fall die in England im Haushalt zur Bereitung des Ingwerbieres allgemein angewandte Ginger-beer-plant hinzu, in der eine Hefe mit einem Milchsäurebakterium, Bacterium vermiforme, die wesentlichen Konstituenten bilden. Der Stoffwechsel bei den Organismen, sowohl der Alkohol aus Zucker bildenden Hefe, wie des säurebildenden Bacterium vermiforme, wird durch die Gegenwart des anderen in der Nahrlösung ausserordentlich gesteigert. Nencki (71) fand, dass der Rauschbrandbazillus, der aus Traubenzucker Kohlensäure, Wasserstoff, Butter-, Essig- und optisch inaktive Milchsäure bildet, und der Micrococcus acidi paralactici, dessen Gährungsprodukt Paramilchsäure ist, in gemischter Kultur nicht nur eine ausserordentlich viel energischere Gährthätigkeit entfalten, sondern auch ansehnliche Mengen Butylalkohol liefern. Andererseits beobachtete derselbe Forscher, dass zwei Bakterien, die jede für sich allein Eiweiss sehr energisch zersetzen, in dieser Thätigkeit sehr

geschwächt werden, wenn man sie zusammen kultiviert. Diese Erscheinung, die an sich in ihrem ursächlichen Zusammenhang ebenso unerklärt ist wie die Symbiose, bezeichnet Nencki als Enantiobiose. Zur Erklärung beider Erscheinungen kann man zunächst annehmen, dass gewisse Stoffwechselprodukte des einen Mikroorganismus den anderen schädigen (Enantiobiose) resp. dem anderen willkommen sind, und dass der eine Organismus Stoffwechselprodukte des anderen, die diesem bei Anhäufung schädlich sein würden, verbraucht (Symbiose).

Über die Fermente, welche manche Bakterien ausscheiden, und durch welche sie eine Veränderung und Ausnutzung des Nährsubstrats ermöglichen, haben insbesondere die Untersuchungen Fermis (29, 30, 31) und Cavazzanis (17) uns weitere Aufschlüsse gegeben. Insbesondere hat Fermi die Verbreitung der peptischen und diastatischen Fermente bei einer grossen Zahl von Bakterien studiert und dieselben teilweise auch isoliert. Während die diastatischen Fermente, welche bei verschiedenen Arten auch Verschiedenheiten im Verhalten zeigen, von den Organismen, die überhaupt solche bilden, sowohl auf stärkehaltigem wie auf stärkefreiem Nährmaterial gebildet werden, ist die Absonderung eines peptischen Enzyms an das Vorhandensein von Albuminstoffen gebunden. Manche Bakterien bilden zugleich peptisches und diastatisches Ferment, ein drittes, invertierendes neben diesen beiden fand Fermi bei Bacillus megaterium.

Weit abweichend von der Ernährungsweise der anderen näher studierten und länger bekannten chlorophyllfreien Mikroorganismen ist das Verhalten der Bakterien, welche Loew bei seiner Einteilung der Bakterien nach der Ernährungsweise als zweiten Typus aufführt, Bakterien, welche ihre Körpersubstanz, soweit es den Kohlenstoffbedarf angeht, aus Kohlensäure aufbauen. Schon Engelmann (27) hat für seine Purpurbakterien eine Zerlegung der Kohlensäure im Licht nach Art der grünen Gewächse angenommen, seine Annahme ist indess nicht bewiesen und nach neuen Erfahrungen über die Ernährungsweise der Schwefelbakterien, die wir Winogradsky verdanken, mehr als fraglich. Dieser Forscher hat uns dagegen in ausgezeichneten Arbeiten (102—108) eine Reihe von Bakterien kennen gelehrt, welche allerdings, selbst unter Ausschluss des Lichtes, ihren Kohlenstoffbedarf aus der Kohlensäure und zwar aus kohlensauren Salzen der Erdalkalien decken. Es sind das die nitrifizierenden Bakterien, deren Fundstätte der Boden ist. Winogradsky kultivierte die Nitromonaden rein in Nährlösungen ohne jede Spur von organischer Substanz, nur mit den nötigen Nährsalzen, etwas Magnesiumkarbonat und einem Ammonsalz versehen. Die Rolle dieser Mikroorganismen im Haushalte der Natur ist einmal die Überführung der Ammoniakverbindungen im Boden, in Nitrite resp. Nitrate, und ferner verhütet ihre Thätigkeit,

dass alle Kohlensäure der Luft schliesslich in Form von Karbonaten der Erdalkalien festgelegt, und damit zunächst den grünen Pflanzen, in zweiter Linie aber allen Organismen die Existenz unmöglich gemacht werde. Während die grünen Pflanzen die lebendige Kraft der Sonnenstrahlen zur Reduktion des Kohlendioxydes benutzen, bedienen die Nitromonaden sich der grossen Energiemenge, welche bei der Oxydation des Ammoniaks zu Nitriten resp. der letzteren zu Nitraten frei wird. Dementsprechend stand die Menge der gebildeten organischen Kohlenstoffverbindungen auch in einem gewissen konstanten Verhältnis zur Menge des oxydierten Stickstoffs (1 : 33 bis 1 : 37). Winogradsky zeigte, dass die beiden erwähnten Vorgänge auf die Thätigkeit von verschiedenen Arten zurückzuführen sind, sowie dass es eine grosse Zahl von verschiedenen Nitrite resp. Nitrate bildenden Bakterienarten gibt. Während er die ganze Gruppe als Nitrobakterien bezeichnet, schlägt er für die Nitritbakterien der alten Welt den Namen Nitrosomonas, für die der neuen Welt den Namen Nitrococcus und für die Nitratbakterien den Namen Nitrobacter vor.

Einen anderen Typus von eigenartiger Ernährungsweise, wenigstens soweit es den Stickstoffbedarf betrifft, hat Winogradsky (109, 110) ganz vor kurzem kennen gelehrt. Derselbe wird zunächst allerdings nur durch eine einzige Art vertreten, in ihrem Äussern sowie im Gährungsvermögen den von Beyerinck (8) monographisch behandelten Erregern der Buttersäuregährung (Granulobakter) ähnlich, welche im stande ist, ihren Stickstoffbedarf aus dem freien Stickstoff der atmosphärischen Luft zu decken, dagegen zu ihrer Ernährung organischer Kohlenstoffverbindungen (Zucker) bedarf. Für die Bakterien in den Knöllchen der als »Stickstoffsammler« im landwirtschaftlichen Betrieb längst bekannten Leguminosen hat Beyerinck (6) die Assimilation von freiem Stickstoff wahrscheinlich gemacht.

Näher als die Stickstoff assimilierenden Mikroorganismen stehen den Nitrobakterien die Schwefelbakterien, welche nach Winogradsky (98, 99) zum Aufbau ihres Körpers allerdings organischer Kohlenstoffverbindungen bedürfen, aber sich mit äusserst geringen Mengen von solchen begnügen können, weil sie zur Gewinnung lebendiger Kraft nicht Kohlenstoffverbindungen veratmen, sondern als Kraftquelle die Oxydation von Schwefelwasserstoff Schwefel und niedrigen Oxydationsstufen desselben benutzen. Diese Organismen oxydieren zunächst den durch andere Bakterien gebildeten Schwefelwasserstoff und speichern den so gebildeten Schwefel in ihrem Innern, um ihn für die Zwecke der Atmung zu verwenden. Sie führen also den Schwefelwasserstoff wieder in die höchste Oxydationsstufe, die Schwefelsäure resp. schwefelsaure Salze, über. Dass hierher auch die Purpur-

bakterien Engelmanns gehören, wurde im Vorhergehenden schon angedeutet.

Nach Winogradsky (100) sollen bei den sogen. Eisenbakterien (Leptothrix etc.), bei denen die Scheide der Bakterienfäden durch eingelagertes Eisenoxyd braun gefärbt ist, Eisenoxydulsalze, speziell das doppelt kohlensaure Salz des Eisenoxyduls, das im Wasser der Fundorte vorhanden ist, dieselbe Rolle spielen wie bei den Nitrobakterien das Ammoniak, bei den Schwefelbakterien der Schwefelwasserstoff resp. der Schwefel. Das Eisenoxydulsalz soll in den Plasmaleib der Bakterienzelle eintreten, hier oxydiert, »veratmet« werden, und nun soll das Oxydationsprodukt, eine Eisenoxydverbindung, wieder nach aussen diffundieren und bei Austritt aus der Zelle als Eisenoxydhydrat in der Scheide niedergeschlagen werden. Ohne Eisenoxydul sollen die Eisenbakterien, auf deren Thätigkeit die Ablagerungen von Eisenerzen zurückgeführt werden müssten, gar nicht existieren können, es sollen die Lebensprozesse dieser Organismen ganz oder hauptsächlich auf Kosten der bei der Oxydation von Eisenoxydul zu Eisenoxyd frei werdenden Energie im Gange erhalten werden. Dagegen hat jedoch Molisch (70) festgestellt, dass die Eisenbakterien ohne Eisen sehr wohl gedeihen können, sowie dass Mangan das Eisen völlig ersetzen kann; auch konnte er nur relativ selten Bakterien im Raseneisenstein nachweisen, so dass zunächst wenigstens die Theorie Winogradskys bezüglich dieser Organismen einer weiteren Stütze und eventuell einer Revision bedarf.

---

3.

# Infektionswege und Krankheitsdisposition.

Von

**O. Lubarsch,** Rostock.

---

## I. Infektionswege.

### Litteratur.

1. Arnd, Über die Durchgängigkeit der Darmwand eingeklemmter Brüche für Mikroorganismen. Centralbl. f. Bakteriol., Bd. XIII, S. 173.
2. Baumgarten, Pathol. Mykologie, Bd. II, S. 602 ff.
3. Bernheim, Über den Befund von Bacterium coli commune in einem Panaritium bei Typhus abdomin. Centralbl. f. klin. Medicin, No. 13, 1893.
4. Bönneken, Über Bakterien des Bruchwassers eingeklemmter Hernien und deren Beziehung zur peritonäalen Sepsis. Virchows Archiv, Bd. 120, S. 7.
5. Braunschweig, Über Allgemeininfektion von der unversehrten Augenbindehaut aus. Fortschr. d. Med., Bd. VII, No. 24.
6. C. Brunner, Hämatogene Infektionen, Fin Fall von akut eitriger Strumitis, verursacht durch das Bacterium coli commune. Correspondenzbl. f. schweizer Ärzte 1892.
7. H. Buchner, Neue Versuche über Einathmung von Milzbrandsporen. Münchener med. Wochenschr., No. 52, 1887.
8. H. Buchner, Untersuchungen über den Durchtritt von Infektionserregern durch die intakte Lungenoberfläche. Archiv f. Hygiene, Bd. VIII, S. 145.
9. L. Burckhardt, Über den Einfluss der Scheidenbakterien auf den Verlauf des Wochenbettes. Archiv f. Gynäkol., Bd. 45, S. 71.
10. Burguburu, Zur Bakteriologie des Vaginalsekrets Schwangerer. Archiv f. exper. Pathologie, Bd. 30, S. 463.
11. Cadéac et Malet, Etude expérimentale de la transmission de la morve par contagion médiate ou par infection. Revue de médecine, No. 5, 1887.
12. Cornet, Experimentelle Untersuchungen über Tuberkulose. Wiener med. Wochenschr., No. 22, 1878.
13. Cornil, Sur la pénétration des bacilles de la morve à travers la peau intacte. La Semaine médicale, No. 22, 1890.

14. Döderlein, Das Scheidensekret und seine Bedeutung für das Puerperalfieber. Leipzig 1892 (E. Besold).
15. Döderlein, Die Scheidensekretuntersuchungen. Ebenda.
16. Enderlen, Über den Durchtritt von Milzbrandsporen durch die intakte Lungenoberfläche des Schafes. Deutsche Zeitschr. f. Tiermedicin, Bd. XV, S. 50.
17. Eppinger, Die Hadernkrankheit. Jena 1894, G. Fischer.
18. V. Galtier, Modes de transmission de la rage. Soc. de biologie, 22 fév. 1890. Journal de soc. scientif. 1890, p. 103.
19. Grammatschikoff, Zur Frage über die Bedeutung der Lungen als Eingangspforte für Infektionskrankheiten. Arbeiten aus dem path. Institut zu Tübingen, Bd. I, Heft 3.
20. G. Hildebrandt, Experimentelle Untersuchungen über das Eindringen pathogener Mikroorganismen von den Luftwegen und der Lunge aus. Zieglers Beiträge, Bd. II, S. 143.
21. Korkunoff, Beitrag zur Frage der Infektion durch Mikroorganismen von Seiten des Darmkanals. Wrassch 1889, No. 48—52.
22. Krönig, Scheidensekretuntersuchungen bei 100 Schwangeren. Centralbl. f. Gynäkol.. No. 1, 1894.
23. Machnoff, Zur Frage über den Durchgang von Bakterien durch die Haut beim Einreiben. Centralbl. f. Bakteriol., Bd. VII, S. 441.
24. M. Oker-Blom, Beitrag zur Kenntnis des Eindringens des Bacterium coli commune in die Darmwand in pathologischen Zuständen. Centralbl. f. Bakteriol., Bd. XV, S. 588.
25. Orloff, Materialien zur Frage über die Eintrittswege der Mikroben in den tierischen Organismus. Wratsch 1887, No. 19 u. 20.
26. Ribbert, Über einen bei Kaninchen gefundenen pathogenen Spaltpilz. Deutsche med. Wochenschr.. No. 8, 1887.
27. O. Roth, Über das Verhalten der Schleimhäute und der äusseren Haut in Bezug auf die Durchgängigkeit für Bakterien. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. IV.
28. Rovsing, Bakteriologische Untersuchungen des Bruchsackes bei incarcerirten Hernien. (Hospitals Tidende, X, No. 19.)
29. C. Schimmelbusch, Infektion aus heiler Haut. Tagbl. d. 61. Versamml. deutscher Naturf. u. Ärzte 1888, S. 127.
30. Steffeck, Bakteriologische Begründung der Selbstinfektion. Zeitschr f. Geburtshilfe. Bd. 20, S. 339.
31. Fr. Tangl, Über das Verhalten der Tuberkelbacillen an der Eingangspforte der Infektion. Centralbl. f. allgem. Pathol., Bd. I, S. 793.
32. v. Tavel, Über die Ätiologie der Strumitis. Ein Beitrag zur Lehre von den hämatogenen Infektionen. Basel 1892, C. Sallmann.
33. G. Thomen, Bakteriologische Untersuchungen normaler Lochien und der Vagina und cervix Schwangerer. Archiv f. Gynäkol., Bd. 36, 1889.
34. N. Tschistovitsch, Des phénomènes de phagocytose dans les poumons. Annales de d'institut Pasteur 1889, p. 337.
35. Wasmuth, Über Durchgängkeit der Haut für Mikrobien. Centralbl. f. Bakteriol.. Bd. XII, No. 23 u. 24, 1892.
36. G. Winter, Die Mikroorganismen im Genitalkanal der gesunden Frau. Zeitschr. f. Geburtshilfe u. Gynäkol., Bd. XIV.
37. O. Wyss, Über eine akute tödliche Infektionskrankheit beim Säugling, bedingt durch Bacterium coli commune. Tagbl. d. 62. Versamml. d. Naturf. u. Ärzte in Heidelberg. 1889, S. 504.
38. Wyssokowicz, Über die Passirbarkeit der Lunge für Bakterien. Wiesbaden 1889.

Die Frage nach den Infektionswegen ist trotz ihrer Bedeutung noch nicht zu völliger Übereinstimmung gelöst. So lange man noch nicht in der Lage war, durch Reindarstellung der Infektionserreger und mit ihnen angestellten Experimenten die Frage zu prüfen, nahm man ganz im allgemeinen an, dass Infektionen immer nur an Verletzungen irgend welcher Art anschliessen, seien es Verletzungen der Haut oder der Schleimhäute; aber bei dieser Annahme war man gezwungen, zahlreiche klinische Beobachtungen zu vernachlässigen, oder wenigstens, der Theorie zu Liebe, minimale nicht-nachweisbare Verletzungen zu supponieren. Der Fortschritt der bakteriologischen Wissenschaft gab nun aber erwünschten Anlass, die Frage aufzuwerfen, ob nicht auch durch die unverletzten Oberflächen der Haut und Schleimhäute Infektionserreger passieren und in die Blutbahn eindringen können. Bei der Frforschung der Infektionswege wird desswegen zu berücksichtigen sein: 1. Die Infektion durch die unverletzte Haut oder Schleimhaut. 2. Infektion durch die intakte Lungenoberfläche. 3. Infektion durch den Digestionstraktus. In zweiter Linie ist dann die Frage zu erörtern, ob nicht auch eine Autoinfektion existiert, in soweit als unter gewissen Bedingungen pathogene Spaltpilze, die normaler Weise an bestimmten Stellen des Körpers vorkommen, in andere Teile hineinwandern und hier krankhafte Prozesse erzeugen können. — Nachdem die Frage von der Durchlässigkeit der Haut für Eitererreger bereits von Garrè[1]), Bumm[2]), Bockhart[3]) im positiven Sinne am Menschen entschieden war, baben die nachfolgenden Tierversuche eigentlich nur noch den Zweck haben können, 1. festzustellen, was für Bakterienarten die intakte Haut durchdringen können; 2. ob es von hier aus auch zur Allgemeininfektion kommen kann; 3. auf welchen Wegen die Infektionserreger eindringen. — In Bezug auf den ersten Punkt haben die Tierversuche ziemlich übereinstimmend [Roth (27), Schimmelbusch (29), Machnoff (23), Wasmuth (35), Braunschweig (5)] ergeben, dass nur solche Mikrorganismen von der unverletzten Haut aus in den Körper eindringen können, die eine gewisse maximale Virulenz für die betr. Tierart besitzen. So konnte von Schimmelbusch und Wasmuth festgestellt werden, dass Staphylokokken und Streptokokken zwar beim Menschen mit Regelmässigkeit auch von der unverletzten Haut aus Eiterungen hervorrufen, dass aber dieselben Organismen bei Kaninchen und mehr noch bei Meerschweinchen auf die gleiche Weise eingeführt unschädlich sind. Weiter

---

1) Garrè. Zur Ätiologie acut eiteriger Entzündungen. (Osteomyelitis, Furunkel, Panaritium.) Fortschr. d. Med. Bd. III, No. 6.

2) Bumm. Über einen abscessbildenden Diplokokkus. Sitzungsber. der physikalisch. Gesellsch. zu Würzb. 1885.

3) Bockhart. Therapie der Impetigo, des Furunkels u. d. Sykosis. Monatsschr. f. prakt. Dermatol. Bd. IV. 1887, No. 10.

ist es von Wichtigkeit, dass ein einfaches Aufstreichen der Mikroben auf die Haut nicht genügt, um eine Infektion hervorzubringen, sondern dass sie einigermafsen tief hineingerieben werden müssen. Schimmelbusch bestrich z. B. die Unterschenkelhaut eines Mannes in der Ausdehnung eines Fünfmarkstückes dick mit einer Reinkultur des staphylokok. pyogen. aureus ohne einen Erfolg zu erzielen; als er jedoch geringe Mengen frottierend einrieb erhielt er deutliche Impetigopusteln. Diese Erfahrung stimmt sehr gut mit dem überein, was uns die tägliche Beobachtung am Menschen lehrt. Trotz des regelmässigen Vorkommens von Eitererreger an der äusseren Haut kommen Eiterungen nicht ohne Weiteres zu Stande. Das Scheuern eines Kragens am Halse oder einer Manschette an der Handwurzel, das Reiben der Hände bei Sektionen genügt aber, um sofort die Entstehung von Impetigopusteln und Furunkeln zu veranlassen und zwar meist an so typischen Stellen, dass an dem Zusammenhang mit den reibenden und scheuernden Objekten nicht gezweifelt werden kann. Natürlich tritt auch hier der Effekt nicht ausnahmslos ein. So zeigen die Versuche von Schimmelbusch, Roth, Machnoff, Wasmuth und Braunschweig in dieser Beziehung manche Differenzen; während bei Roth unter 5 Kaninchen, denen Milzbrandsporen in die Haut eingerieben waren, 4 an Milzbrand starben, hatte Schimmelbusch unter 14 Versuchen nur 3 positive Ergebnisse (bei einem 4. Kaninchen zeigte sich mikroskopisch, dass die Haut verletzt war); auch mit den Bazillen der Darmdiphterie des Kaninchens und denen der Mäuseseptikämie hatte Roth fast ausschliesslich positive Resultate, während Schimmelbusch unter 6 Versuchen mit Kanicheneptikämie nur 2 und bei 3 Versuchen mit Hühnercholera nur 1 positives Ergebnis hatte. Allerdings beziehen sich alle diese Angaben nur auf das Zustandekommen der Allgeinfektion; ob nicht doch Bazillen eventuell in spärlicher Anzahl von der Epidermis aus in das Korium gedrungen waren, was nur durch mikroskopische Untersuchung hätte entschieden werden können, wurde nicht festgestellt. Die 2. Frage, ob es von der unverletzten Haut aus zur Allgemeininfektion kommen kann, ist wie die obigen Angaben beweisen, im bejahenden Sinne zu entscheiden. Hier lässt es sich besonders evident nachweisen, dass alles darauf ankommt, ob die Bakterienart für die zum Versuch benutzte Tierart besonders pathogen ist oder nicht. Die oben angeführten Unterschiede in den Versuchsergebnissen sind wesentlich darauf zurückzuführen. Die Empfänglichkeit von Kaninchen für Milzbrand ist eine durchaus wechselnde, so dass die Unterschiede zwischen den Versuchsergebnissen Roths und Schimmelbuschs lediglich auf Zufälligkeiten beruhen; Meerschweinchen dagegen, die geradezu als absolut empfänglich für Milzbrand gelten müssen, gingen, wie die 13 Versuche von Machnoff

und Wasmuth zeigen, ausnahmslos an der Allgemeininfektion zu Grunde; ebenso konnte Roth und Braunschweig bei verschiedenen Tierklassen stets Allgemeininfektion von der Nasenschleimhaut und Augenbindehaut mit dem Bazillus der Darmdiphterie des Kaninchens hervorbringen. Bezüglichder Schleimhäute hatte schon Ribbert (26) für seinen Bazillus eine Durchlässigkeit festgestellt, aber zugleich nachgewiesen, dass nur an solchen Stellen ein Eindringen stattfinden kann, die durch physiologische Verhältnisse besonders dafür geeignet sind. (Tonsillen, Lymphfollikel). Roth konnte dies bestätigen, während Braunschweig in seinen wichtigen Versuchen für die Augenbindehaut eine besonders leichte Durchlässigkeit gegenüber dem Ribbert'schen Bazillus nachwies. Sowohl Mäuse, wie Meerschweinchen und Kaninchen erkrankten nach vorsichtigem Aufstreichen von Reinkulturen dieses Bazillus bereits nach 24 Stunden an einer immer mehr zunehmenden diphteroiden Konjunktivitis, an die durch Vermittelung der regionären Lymphknoten ein Transport der Bazillen in das Blut und die inneren Organe anschliesst, woran die Tiere in 5—26 Tagen zu Grunde gehen. Die Versuche sind desshalb besonders interessant, weil sie zeigen, dass ein bestimmter Mikroorganismus von den Schleimhäuten aus (auch von der Nasen- und Rachenschleimhaut aus, wie Roth gezeigt), besonders leicht ins Blut übergeht; um so interessanter, als andere Mikroorganismen, wie die Bazillen des Milzbrands, der Mäuseseptikämie, der Hühnercholera und der Micrococcus tetragenus auch bei den empfänglichsten Tieren gerade von der Konjunktivalschleimhaut aus nicht in die Blutbahn eindringen können. Freilich besitzen diese Versuchsergebnisse einen geringen praktischen Wert, da wenigstens beim Menschen das Vorkommen einer Allgemeininfektion von der Konjunktiva aus, wenn sie überhaupt vorkommt, zu den grössten Seltenheiten gehört. Auch für den Tuberkelbazillus ist die Konjunktiva nicht besonders empfänglich; bei Kaninchen wenigstens konnte Tangl (31) durch Einträufelung einiger Tropfen Reinkultur keine Tuberkulose erzeugen; ebenso verhielt sich mitunter die Nasenschleimhaut von Kaninchen, denen mit einem weichen Pinsel eine Emulsion von T. B. in die Nasenschleimhaut eingebracht war. Meistens kam es jedoch bei Kaninchen und Meerschweinchen zur Entwickelung einer lokalen und allmählich daran anknüpfenden allgemeinen Tuberkulose. Die 3. Frage betreffs des Weges, auf dem die Mikroorganismen von der unverletzten Haut und Schleimhaut weiterdringen, ist besonders für die Haut durch genaue Untersuchungen beantwortet worden. Schon Roth hatte die Vermutung geäussert, dass die Mikroben durch die Haarfollikel und Drüsen weiter eindringen, aber keinen Beweis hierfür durch mikroskopische Untersuchung erbracht. Schimmelbusch konnte dagegen die Frage an Menschen direkt zur Entscheidung bringen. Bei einem moribunden jungen Manne waren auf

Einreiben von Staphylokokkenkulturen mehrere Impetigopusteln entstanden. 24 Stunden später starb das Individuum und Schimmelbusch konnte nun die Stellen sofort zur mikroskopischen Untersuchung verwerten. Es stellte sich heraus, dass die Kutis unverletzt war, aber die Haare innerhalb ihres Balges von zahlreichen Kokken umgeben waren, die sich ab und zu auch auf die zugehörigen Talgdrüsen weiterverbreiteten und den Haarbalg samt seiner nächsten Umgebung zur Nekrose gebracht hatten. Auch an anderen Hautstücken konnte sich Schimmelbusch davon überzeugen, dass bei dem Einreiben die Mikroorganismen sehr tief neben den Haaren eingedrückt werden und bis über den sogenannten Hals zwischen Haar und Wurzelscheide gelangen; von dort aus dringen sie durch Wachstumsbewegung weiter in die Tiefe hinein. — In gleicher Weise haben Machnoff und Wasmuth für die Milzbrandinfektion beim Meerschweinchen zeigen können, dass die Infektion stets von den Haarbälgen aus, und nicht von den Talg- oder Schweissdrüsen stattfindet. Namentlich in den Präparaten Wasmuths, der diesen Teil seiner, auf Veranlassung von Uffelmann unternommenen Arbeit unter Leitung des Referenten anstellte, liess sich sehr schön zeigen, wie an der Ausmündungsstelle der Haare oberflächlich nur wenig Bazillen liegen bleiben, dagegen reichlich in der Ttiefe des Haarbalges vorhanden sind, von wo sie dann zwischen die Epithelien durch in das Korium einwachsen und hier Ödem und Entzündung hervorbringen. — Die Art und Weise, wie das Eindringen der Mikroben durch die unverletzten Schleimhäute stattfindet, ist nicht mit solcher Sicherheit studiert worden; nach den Untersuchungen Ribberts und Roths konnte es scheinen, als ob die Mikroben dieselben Wege einschlagen, welche die auswandernden Leukozyten nehmen, d. h. dass sie zwischen den Epithelien, die hier in keinem so ganz festem Zusammenhang stehen, durchdringen. Thatsächlich handelt es sich wohl eher um einen Resorptionsvorgang, wie besonders auch aus den Erfahrungen über dss Passieren von T. B. durch die unverletzte Mund- und Rachenschleimhaut hervorgeht. (Baumgarten.) — Eine ganz besondere Frage, die namentlich für die Infektion mit Tuberkelbazillen von Bedeutung ist, ist es noch, ob die Organismen dort, wo sie eindringen, auch die spezifischen Veränderungen hervorbringen müssen. Baumgarten (2) und Tangl (31) sind der Meinung, dass die Tuberkelbazillen überall, wo sie eindringen, auch die spezifischen Veränderungen hervorbringen müssen, während besonders Cornet (12) berichtet, dass Tuberkelbazillen die unverletzten Schleimhäute passieren können, ohne an Ort und Stelle irgend eine krankhafte Veränderung zu erzeugen. Wurden Reinkulturen von Tuberkelbazillen in den unverletzten Konjunktivalsack, in Nasen- und Mundschleimhaut von Meerschweinchen eingerieben, so konnte bei vielen Tieren eine tuberkulöse Schwellung der

regionären Lymphknoten wahrgenommen werden, ohne dass es zu einer tuberkulösen Erkrankung der betr. Schleimhäute gekommen wäre. Es werden damit im wesentlichen die Befunde bestätigt, die schon Wesener[1]) und Orth[2]) bei ihren Versuchen über Fütterungstuberkulose erhalten hatten. Denn nicht selten blieb bei ihren Versuchen der Darm frei von Veränderungen, während die Mesenterialdrüsen tuberkulös erkrankten. Freilich gibt Baumgarten an (l. c. Anm. 330), unter 40 Fütterungsexperimenten stets eine Erkrankung der Darmschleimhaut gefunden zu haben mit einer Ausnahme, wo bei einem nach ca. 6 Wochen getödteten Kaninchen nur Mesenterialdrüsentuberkulose vorhanden zu sein schien. Er glaubt jedoch, nachdem er später erfahren hatte, dass in so früher Zeit die Darmveränderung sehr geringfügig sein kann, dass die thatsächlich vorhandene Erkrankung nur übersehen wurde; desswegen scheint es ihm, dass auch die Versuche von Wesener und Orth nicht beweisend seien. Allein dieser Einwand ist besonders gegenüber den Versuchen von Orth nicht möglich, weil die Tiere zum Teil recht lange am Leben blieben, und wenn Baumgarten meint, dass Orth mit abgeschwächtem Material gearbeitet habe, so mag das richtig sein, thut aber nichts zur Sache und beweist höchstens, dass vollvirulente Bazillen meistens auch an der Eintrittsstelle die spezifischen Veränderungen hervorbringen. Für die menschliche Pathologie ist die Frage aber gerade deswegen von Wichtigkeit, weil man doch nicht so ganz selten Fälle von Mesenterialdrüsentuberkulose zu Gesicht bekommt, wo im Darm sowohl frische Tuberkulose, wie Residuen älterer Veränderungen völlig fehlen. Da in solchen Fällen meist ausgedehnte Verkalkung der tuberkolösen Mesenterialdrüsen besteht, ist es ja allerdings wahrscheinlich, dass nicht vollvirulente Bazillen die Infektion hervorbrachten, aber sie sind gerade deswegen für die Pathologie der Tuberkulose von nicht geringerem Interesse. — Man wird daher auf Grund der Experimente zu dem Schluss kommen müssen, dass in der That Mikroorganismen durch die unverletzte Schleimhaut in den Körper eindringen können, ohne stets an Ort und Stelle krankhafte Veränderungen zu erzeugen.

Während somit über die hauptsächlichsten Fragen betreffend der Durchgängigkeit der unverletzten Haut und Schleimhaut Übereinstimmung herrscht, ist die Frage von der Infektion durch die intakte Lungenoberfläche noch nicht zu gleicher, allgemeiner Befriedigung gelöst. Hier stehen sich drei Meinungen gegenüber. Nach der einen können pathogene Organismen

---

[1]) Wesener. Kritische und experimentelle Beiträge zur Lehre der Fütterungstuberkulose. Freiburg i. B. 1885 bei Mohr.

[2]) Orth. Ätiologisches und Anatomisches über Lungenschwindsucht. Berlin 1887. A. Hirschwald.

von den intakten Lungenalveolen nicht weiter gelangen, sondern gehen dort zu Grunde [Wyssokowicz (38)]. Nach der zweiten gelangen zwar die Mikroorganismen leicht durch die Lymphgefässe in die bronchialen Lymphknoten hinein, bringen jedoch keine Allgemeininfektion hervor, da sie nicht in die Blutbahn eindringen. (Baumgarten und seine Schüler.) Nach der dritten kann auch von der intakten Lungenoberfläche aus leicht eine Weiterverbreitung der Mikroben in die Blutbahn stattfinden [Buchner (7, 8), Tschichowitsch (34), Enderlen (16), Eppinger (17)]. Die erste, von Wyssokowicz früher aufgestellte, aber jetzt kaum ernstlich aufrecht erhaltene Meinung bedarf kaum einer eingehenden Widerlegung. Denn sie ist in der Form, wie sie Flügge in seinem Lehrbuch formuliert hatte — dass nämlich die intakte Lungenoberfläche keine Art von Bakterien durchlasse und selbst, wenn kleine Verletzungen vorlägen, eine Deponierung derselben in den Lymphdrüsen und kein Übergang ins Blut stattfände — durch ihn selbst widerlegt. Wenn Wyssokowicz trotz des von ihm selbst geführten Nachweises, dass Milzbrandbakterien von der intakten Lungenoberfläche aus in die Blutbahn eindringen, seine alte Ansicht festzuhalten sucht, so geschieht das 1. desswegen, weil er fand, dass Staphylokokken, Typhusbazillen und viele Saprophyten bei Kaninchen die Lunge nicht zu passieren vermögen, und 2. weil er den Begriff der Intaktheit der Lunge in besonderer Weise definiert. Er scheint nämlich nur dann die Lungenoberfläche »intakt« zu nennen, wenn Bakterien in ihr nicht wachsen und sich vermehren können. Das sophistische dieser Defination liegt auf der Hand, denn dann liegt eben bereits in der Voraussetzung, das was bewiesen werden soll. Es ist selbstverständlich, dass solche Organismen, die in den Lungenalveolen sich nicht vermehren können, auch nicht in die Blutbahn übergehen und es es ist ebenso selbstverständlich, dass solche Organismen, die von der Lunge aus in die Blutbahn eindringen können, dies nur desswegen thun, weil sie die Lungenepithelien in irgend einer Weise zu schädigen vermögen. Nicht darum handelt es sich, ob die Lungenoberfläche nach dem Eindringen pathogener Bakterien noch völlig intakt bleibt, sondern ob sie vor dem Eindringen völlig intakt war. Nach der von Flügge formulierten Ansicht Wyssokowiczs musste man annehmen, dass selbst bei nachweissbaren Verletzungen der Lungenoberfläche ein Übergang von Bakterien ins Blut nicht stattfindet. Wenn das bei den obengenannten Bakterienarten wirklich der Fall ist, so geschieht das nur desswegen, weil sie eben nicht pathogen für die betreffende Tierart sind. — Die von der Baumgarten'schen Schule vertretene Ansicht unterscheidet sich von der eben erörterten dadurch, dass sie zugibt, dass auch in der intakten Lunge eine Vermehrung eingedrungener Krankheitserreger und ein Übergang in die Lymphknoten stattfindet, dass aber ein Eindringen in die Blutbahn gar

nicht oder nur für wenige Bakterienarten nachweisbar sei. Diese Auffassung gründet sich vor allem auf die Versuche von Hildebrand (20) und Grammatschikoff (19). Hildebrandt stellte zunächst fest, dass der weitaus grösste Teil der in der Athemluft suspendierten Mikroben bei der Athmung durch Filtration in der Nasen-, Rachen- und Mundhöhle zurückgehalten wird, dass also für gewöhnlich die Gefahr einer Infektion von der Lunge aus nicht sehr gross ist. Bei weiteren Versuchen, die er an Kaninchen anstellte, ging er so vor, dass er Bazillen der Kanichenseptikämie oder des Milzbrandes durch eine Tracheotomiefistel in die Lunge injicierte; er hielt diesen Infektionsmodus für besonders geeignet, um zufällige Infektion von Seiten des Rachens oder der Darmschleimhaut aus zu verhindern. Zwei Kaninchen, denen 2 und 2,5 ccm von Septikämiebazillen eingespritzt wurden gingen nach 41 bezw. 20 Stunden an Allgemeininfektion zu Grunde. Milzbrandbazillen dagegen vermochten in 3 Kaninchen- und 1 Meerschweinchenversuch keine Allgemeinerkrankung zu erzeugen; zwar werden sie sehr schnell — oft schon nach $^3/_4$ Stunden — fast vollständig in das Lungengewebe transportiert, von wo sie weiter in die Lymphfollikel gelangen und hier zu Grunde gehen. Milzbrandsporen schienen sogar nicht zur Auskeimung zu gelangen. Grammatschikoff hat seine Versuche wesentlich auf die Milzbrandinfektion beschränkt. Auch er injicierte Kaninchen und Meerschweinchen Milzbrandkulturen durch eine Tracheotomiefistel in die Luftröhre und zwar wurde mit Ausnahme von 6 Versuchen ein sporenfreies Material verwendet. Durch peinlichste Vorsicht wurde dafür gesorgt, dass beim Herausziehen der Kanüle keine Milzbrandbazillen in das Unterhautzellengewebe drangen; trotzdem kam es doch noch in einigen Fällen zur Wundinfektion mit anschliessendem Milzbrandtod, so dass diese Versuche nicht gerechnet werden können. In allen anderen Versuchen blieben jedoch die Tiere am Leben; manche überstanden sogar mehrfache intratracheale Injektionen, erwiesen sich aber später bei subkutaner Impfung mit Milzbrand als durchaus empfänglich für die Krankheit. Wurden die Tiere nach verschiedenen Zeitabschnitten getötet, so ergab sich bei der mikroskopischen Untersuchung, dass schon nach 4—10 Stunden die meisten Bazillen degeneneriert, schlecht färbbar und körnig zerfallen waren; auch die Kultur ergab nach 12 Stunden gewöhnlich negative Befunde. Die Bazillen lagen meistens in den Alveolwänden, nicht frei in den Alveolen; eine starke zellige Infiltration war nicht zu konstatieren. Da die aus der Lunge wieder gezüchteten Bazillen eine erhebliche Abnahme ihrer Virulenz zeigten, so schliesst Grammatschikoff, dass die normale Lunge, weit entfernt eine Eingangspforte für pathogene Mikroorganismen darbieten zu können, im Gegenteil im Stande ist, sie abzuschwächen und zu vernichten. — Die Versuchsergebnisse und Schlüsse Grammatschikoffs stehen

im denkbar stärksten Gegensatz zu denjenigen der Vertreter der dritten Ansicht und nähern sich eigentlich noch mehr wie die Ansichten Hildebrandts, dem ursprünglichen Standtpunkte von Wyssokowicz und Flügge. Buchner (78), der schon im Jahre 1881 Versuche über die Passierbarkeit von Milzbrandbazillen durch die intakte Lungenoberfläche angestellt hatte, hat die Frage in zahlreichen Versuchen weiter verfolgt. Er ist dabei zu folgendem Ergebnis gekommen. Lässt man Tiere fein zerstäubte Milzbrandsporen inhalieren, so gehen sie meistenteils, aber nicht ausnahmslos an allgemeiner Milzbrandinfektion zu Grunde; es scheint dabei keinen wesentlichen Unterschied zu machen, ob die Zerstäubung feucht oder trocken geschieht. Die Versuche, die an Mäusen und Meerschweinchen angestellt wurden, hatten das Ergebnis, dass bei 96 von 140 Tieren Milzbrandtod eintrat, 32 Tiere völlig gesund blieben und bei 12 Milzbrandpneumonie entstand; gleichzeitig mit demselben Sporenmaterial angestellte Fütterungsversuche zeigten dagegen eine sehr geringe Empfänglichkeit der Tiere für den Fütterungsmilzbrand. Von 79 Tieren blieben 70 gesund, nur 7 starben an Milzbrand. Wenn schon hierdurch es äusserst unwahrscheinlich wurde, dass die Infektion etwa vom Magen-Darmkanal und nicht von der Lunge aus zu Stande gekommen sei, so wurde der positive Beweis dadurch erbracht, dass 1. in einem Falle bei einer 20 Stunden nach der Inhalation getöteten Maus der primäre Herd in Gestalt von innerhalb der Alveolen gelegenen Milzbrandbazillen gefunden wurde; 2. in 22 Versuchen mittelst der Plattenkultur der Beweis erbracht wurde, dass Milzbrandbazillen bereits in sehr grosser Anzahl in den Lungen zu einer Zeit vorhanden waren, wo in der Milz keine aufgefunden werden konnten. Wurden ferner Milzbrandstäbchen in sehr grosser Menge zur Inhalation benutzt (Versuche an 5 Meerschweinchen und 1 Kaninchen), so kam es zur Ausbildung einer serös-fibrinösen Lungenentzündung mit nachfolgender Allgemeininfektion. Auch an grossen Tieren wurden von Enderlen (16) Versuche mit ziemlich dem gleichen Resultat angestellt. 3 Schafe, welche Milzbrandsporen in nass zerstäubtem Zustand inhalierten, gingen nach 3—7 Tagen an der Milzbrandinfektion zu Grunde, während die mit Milzbrandsporen gefütterten Kontrolltiere dauernd am Leben blieben. Auch hier war die Eingangspforte schwer nachweisbar; nur einmal erschien die Lunge stark hyperämisch und etwas resistenter; mikroskopisch fanden sich in den Alveolen rote und wenig weisse Blutkörperchen, sowie spärlich Milzbrandbazillen, die jedoch sehr reichlich in den Kapillaren entdeckt wurden. Im allgemeinen decken sich diese Resultate völlig mit denen Buchners, der folgende Bedingungen für die durch Inhalation hervorgebrachte Allgemeininfektion aufstellt. Vorbedingung hierfür ist es, dass die eingedrungenen Mikroorganismen sich in der Lunge vermehren können und somit in die Blut-

bahn hinein zu wachsen vermögen; diese Eigenschaft scheint in erster Linie den sogen. Blutparasiten (Milzbrand-, Hühnercholera-, Kanichenseptikämie-, Schweinerotlaufbacillen) zuzukommen. Weitere Bedingungen sind vollste Virulenz und Empfänglichkeit des Tieres für die betreffende Bakterienart. Sind die betreffenden Mikroben nicht voll virulent, so passiert es leicht, dass sie zu zerfallen beginnen und dass dadurch Stoffe frei werden, welche eine Entzündung hervorrufen; übersteigt die Entzündung nicht ein gewisses bescheidenes Mafs, so kann trotzdem noch eine Allgemeininfektion eintreten; wird die Entzündung dagegen sehr stark, so wird dadurch die Vermehrung der Mikroben und somit ein Einwachsen in die Blutgefässe dauernd verhindert. Durch diese Auffassung erklärt sich der verschiedene Ausfall der Infektionsversuche je nachdem ob Sporen oder Bazillen verwendet wurden. Bazillen, gleichviel ob sie aus Kulturen oder Organen eben an Milzbrand verendeter Tiere stammen, sind niemals so resistent wie die Sporen selbst; auch befinden sich unter den Bazillen in Kulturen oder tierischen Körpern stets eine Anzahl zerfallener Individuen, so dass mit Einführung solcher Organismen sofort auch Stoffe eingeführt werden, die positiv chemotaktisch wirken. Die jungen Keimlinge dagegen — d. h. die eben aus virulentem Sporenmaterial entstehenden Bazillen — sind nur durchaus lebenskräftige Individuen, denn nur die kräftigsten Sporen werden zuerst zur Auskeimung gelangen und die jungen Stäbchen sind daher alle normal und mit vollster Energie des biologischen Cbemismus ausgestatte. — Auch der negative Ausfall der Versuche Hildebrandts ist nach Buchner darauf zurückzuführen, dass zu grosse Sporenmengen in flüssigen Medien verwendet und dadurch sofort ein intensiver Reiz ausgeübt wurde.

Diese Anschauungen Buchners werden im wesentlichen auch von Tschischtovitsch (34) geteilt, der seine Versuche unter Metchnikoffs Leitung anstellte und die Bedeutung der Entzündung noch mit spezieller Beziehung auf die Phagocytenlehre hervorhebt. Bei intratrachealer Injektion von Hühnercholerabazillen in die Lungen von Kaninchen starben die Tiere ausnahmlos nach 24—27 Stunden. In den Lungen erschienen die Alveolen mässig stark mit zelligem Exsudat gefüllt; die Bazillen lagen in den Gefässen und Alveolen; in letzteren bald sehr reichlich, bald spärlich, zwar immer an der Peripherie von Makrophagen gelagert, aber doch überall frei. Bei Milzbrandinjektion starben die Tiere nach 48—60 Stunden an Allgemeininfektion; in den Lungen waren ausgedehnte pneumonische Herde nachweisbar, in den Alveolen lagen immer nur wenig Bazillen, die stets eingeschlossen von Makrophagen erschienen und Degenerationszustände verschiedenen Grades aufwiesen; einzelne waren ganz zu kleinen Körnern zerfallen. Bei der Impfung mit Schweinerotlauf blieben von 9 Kaninchen

3 am Leben; die anderen wurden nach 2—4 Tagen bezw. 4 Stunden getötet. Alle zeigten starke pneunomische Veränderungen; selbst bei dem nach 4 Stunden getöteten Tiere fanden sich nur noch wenig Bazillen vor, bei anderen überhaupt keine mehr. Bei einem nach 3 Tagen getöteten Tiere waren die Entzündungserscheinungen besonders heftig; die Alveolen waren mit Zellen vollgepfropft; es fanden sich reichlich Makrophagen und Riesenzellen, die hie und da auch Bazillen enthielten. Aus diesen Versuchen schliesst Tschischtovitsch, dass sich der verschiedene Verlauf der 3 Krankheiten ausschliesslich aus dem verschiedenen Verhalten der Phagocyten erklärt. Da, wo die Phagocyten gar nicht oder nur unvollkommen in Aktion traten, wie bei der Hühnercholera, erliegen die Tiere stets, während beim Schweinerotlauf die Thätigkeit der Phagocyten eine weit grossartigere und daher auch der Verlauf günstig ist. — Von weiteren Arbeiten verdienen hier nur noch die von Eppinger (17), Orloff (25) und Galtier (18) kurze Erwähnung. Eppinger steht im grossen und ganzen auf dem Standpunkte Buchners, ohne jedoch über eigene Tierversuche zu verfügen; um so wichtiger sind dagegen seine anatomischen Untersuchungen an menschlichem Material; denn sie beweisen mit Sicherheit, dass beim Menschen ein primärer Inhalationsmilzbrand mit meist tötlichem Ausgang (die Hadernkrankheit) vorkommt. Und auch in der Beziehung besteht eine gewisse Übereinstimmung zwischen Buchners Versuchen und den Beobachtungen am Menschen, dass in den meisten Fällen eine nicht sehr ausgeprägte, seröse, seltener eine fibrinöse celluläre Pneumonie bestand. In einem wesentlichen Punkte bestehen jedoch Abweichungen. Nach Buchners Versuchen gehen die Milzbrandbazillen bei den Versuchstieren direkt aus den Alveolen in die Blutbahn über; beim Menschen dagegen erfolgt sie auf dem Wege der Lymphbahn, indem erst von hier aus und zwar besonders häufig in den bronchialen Lymphknoten der Einbruch der Bazillen in die Blutbahn erfolgt. Nach Eppinger ist der Unterschied wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass in den Fällen beim Menschen die Luftwege nicht völlig intakt waren, sondern mehr oder weniger ausgeprägte katarrhalische Veränderungen und Staubinhalationsprozesse aufwiesen. In Folge dieser Veränderungen sind die zwischen den Epithelien befindlichen Saftspalten offener, die Lymphwege weiter und die Lymphknoten zugänglicher, so dass die Bazillen rasch in sie hineingelangen können. — Die Versuche Orlows, der hauptsächlich mit dem Staphylococcus pyog. aureus arbeitete, sind infolge ihrer Versuchsanordnung, durch die es unklar bleibt, von wo aus die Infektion erfolgte, wenig brauchbar; nur das sei hervorgehoben, dass in Uebereinstimmung mit den meisten anderen Autoren ein Übergang der Staphylokokken nur ausnahmsweise gefunden wurde. — Galtier endlich berichtet über Versuche mit Inhalation von

Hundswutvirus bei Meerschweinchen, Kaninchen und Hammeln; die Versuche fielen positiv aus, doch konnte selbstverständlich infolge unserer Unkenntnis des Erregers der Rabies der Weg der Infektion nicht weiter verfolgt werden. — Bei diesen Versuchen wurde auch weiter festgestellt, dass die unverletzte Augen- und Genitalschleimhaut die Erreger der Hundswut aufnehmen und weiterverbreiten, wenn auch die Resorption seitens der Schleimhaut der Luftwege viel prompter ist. —

Suchen wir aus den zahlreichen, zum Teil mit einander im Widerspruch stehenden Angaben, ein Endergebnis zu erlangen, so können wir wohl folgendes feststellen. 1. Die intakte Lungenoberfläche ist für manche Infektionserreger passierbar, aber jedenfalls nicht ausnahmslos. 2. Der Übergang findet teils durch direktes Eindringen in die Blutbahn, teils durch Vermittelung der Lymphgefässe statt. 3. Die Lunge bietet jedenfalls grössere Widerstände dem Eindringen entgegen, als es bei Infektion von anderen Körperstellen aus der Fall ist. Ad 1. ist folgendes zu bemerken. Trotz der widersprechenden Versuchsergebnisse Hildebrandts und Grammatschikoffs halten wir es für völlig sicher, dass die Milzbrandbazillen und einige andere Organismen von der Lunge aus in die Blutbahn übergehen können, nachdem die beweisenden Versuche von Buchner, Enderlen, Wyssokowicz u. a. vorliegen. Der Einwand Baumgartens, dass die positiven Resultate Buchners u. a. dadurch erklärt werden könnten, dass bei der Inhalation von Sporen die Infektion von der Nasen- oder Rachenschleimhaut stattfand, ist nicht stichhaltig. Denn 1. hätten dabei doch an der Eingangspforte Veränderungen vorhanden sein müssen, die Buchner nicht gut hätte übersehen können. 2. Wäre es dabei völlig unverständlich, warum bereits so frühzeitig und in so grossen Mengen Milzbrandbazillen ausschliesslich in der Lunge gefunden werden. 3. Fällt dieser Einwand von selbst zusammen gegenüber den Versuchen von Wyssokowicz, wo in vorsichtigster Weise die Bazillen bezw. Sporen durch eine Schlundsonde in die Luftröhre eingebracht wurden. Andererseits lässt sich aber auch nicht leugnen, dass der verschiedene Ausfall der Versuche noch keineswegs völlig geklärt ist. Wenn Buchner gegenüber Hildebrandt und Grammatschikoff betont, dass in ihren Versuchen die Allgemeininfektion deswegen ausblieb, weil es infolge von nicht genügender Virulenz der Kulturen oder gleichzeitiger Einführung reizender Substanzen zu einer Entzündung kam, so muss dem gegenüber hervorgehoben werden, dass Hildebrandt ausdrücklich angibt, dass er nie Leukocytenansammlung oder irgend eine Form von Pneumonie beobachtete, und auch Grammatschikoff in den wenigen Fällen, wo er Lungenentzündung beobachtete, eine Infektion mit anderen Bakterien, die sich zunächst in der Trachealwunde angesiedelt

hatten, nachweisen konnte. Auch würden hierdurch doch kaum die negativen Versuchsergebnisse erklärt werden, die selbst Buchner, wenn auch selten bei Inhalation mit Sporenmaterial erhielt. Eine befriedigende Erklärung für die verschiedenen Versuchsergebnisse wird man wohl nur finden können, wenn man 1. die verschiedene Virulenz der Bakterien berücksichtigt und 2. zugibt, dass in der That, die Empfänglichkeit von der Lunge aus keine absolute und vor allem eine individuell verschiedene ist. Dass überhaupt die verschiedenartige Empfänglichkeit der einzelnen Tierindividuen hier in Betracht kommt, woran man a priori denken konnte, wird dadurch widerlegt, dass schon Hildebrandt zeigte, dass solche Tiere, die von der Lunge aus nicht infiziert werden konnten, der subkutanen Infektion leicht erlagen. Am besten zeigt es wohl ein Versuch von mir, in dem ein Kaninchen, das die intratracheale Injektion von 143,700 Bazillen anscheinend reaktionslos ertragen hatte, der subkutanen Infektion mit 687 Milzbrandbazillen erlag [1]). In der That scheint daraus und aus ähnlichen Beobachtungen der Schluss gerechtfertigt, dass Kaninchen. Meerschweinchen und Mäuse von den Lungen aus schwerer mit Milzbrand zu infizieren sind, als von der Haut oder dem Blute aus. ad 2. Buchner will, in Anschluss an seine Beobachtungen dieses Faktum auch dadurch erklären, dass das Lungengewebe sich in höherem Grade zu entzündlich reaktiven Veränderungen eignet [2]) und Tschischtovitsch sieht in dem prompten Eintreten der Phagocytose die Ursache, weswegen zuweilen das Eindringen der Infektionserreger in die Blutbahn ausbleibt. Beide Erklärungen könnten mit den Versuchsergebnissen von Hildebrandt und Grammatschikoff nur dann in Einklang gebracht werden, wenn man annehmen wollte, dass ihre Kulturen so ausserordentlich stark abgeschwächt waren, dass sie nicht mal mehr Entzündung und Phagocytose hervorbringen konnten; und dann bliebe es wieder völlig unverständlich, warum diese fast unschädlichen Kulturen imstande waren, eine prompte Infektion von der Haut aus hervorzubringen. Aber selbst, wenn man hiervon absieht, würden beide Erklärungsversuche doch nur dann anerkannt werden können, wenn, wie ich schon früher ausgeführt habe [3]), diese Neigung zur Entzündung und Phagocytose in anatomischen oder funktionellen Eigenschaften der Lunge begründet wäre. An und für sich bleibt es doch unverständlich, warum bei einem Tiere, dessen Phagocyten sonst völlig machtlos gegenüber Milzbrandbazillen sind, in der Lunge die Sache sich

[1]) O. Lubarsch. Untersuchungen über die Ursachen der angeborenen und erworbenen Immunität. Berlin b. A. Hirschwald 1891. S. 57 ff.

[2]) Centralbl. f. Bacteriologie. Bd. XIII. S. 723. Referat über Grammatschikoffs Arbeit.

[3]) A. a. O. S. 61.

anders verhalten sollte; und ebensowenig ist es bewiesen, dass die Lunge bei Anwendung gleicher Reize leichter in Entzündung gerät, wie andere Körperstellen. Zudem sehen wir bei nicht wenigen Tieren, wie es trotz starker Entzündung, ja fast Eiterung von der Haut aus zur Milzbrandallgemeininfektion kommt (manche Kaninchen, weisse Ratten, Hunde, Katzen) und weiter habe ich gezeigt (a. a. O. S. 69. 70), dass eine nichteiterige Entzündung den Ausbruch der Allgemeininfektion beim Milzbrand eher beschleunigt, als verzögert. Aber auch die Erklärungen Baumgartens, dass die Milzbrandbazillen als verhältnismässig schlechte Gewebsparasiten in den Lungen einen ungünstigen Nährboden fänden und deshalb nur mit halber Kraft proliferierten, löst ebensowenig das Rätsel, wie die Annahme Grammatschikoffs von einer besonderen bakterienvernichtenden Eigenschaft der Lunge Gegen Baumgarten muss betont werden, dass die Milzbrandbazillen, wie Frank und Lubarsch nachgewiesen haben, gerade in erster Linie auf eine lokale Vegetation angewiesen sind, bevor sie im Blute günstige Ernährungsbedingungen finden und Grammatschikoff gibt doch nur eine Umschreibung der Thatsachen, aber keine Erklärung. Zunächst scheinen mir folgende Punkte Berücksichtigung zu verdienen. Man darf die Verhältnisse bei der Inhalation von Milzbrandmaterial (der Infektion von der Lunge aus) nicht ohne weiteres mit den Verhältnissen bei der subkutanen Infektion vergleichen. Denn hierbei werden doch immer Lymph- und Blutgefässe direkt eröffnet und auch wenn man die Milzbrandbazillen ins Unterhautzellgewebe injiziert, also nur minimale Verletzungen setzt, gelangen sie doch dadurch, dass die Flüssigkeit die Bindegewebsfasern auseinanderdrängt und eine rasche Resorption der Flüssigkeit eintritt, direkt in Lymphspalten hinein, wo die Ernährungsbedingungen für sie sehr gute zu sein scheinen. Man muss vielmehr die Verhältnisse bei der Infektion von der Lunge aus mit denen bei der Infektion von der unverletzten Haut aus vergleichen; und da hört sofort der grosse Widerspruch auf. Auch hier tritt durchaus nicht ausnahmslos die Allgemeininfektion ein (Schimmelbusch hatte nur 3 positive Ergebnisse bei 14 Versuchen). Zweitens kommt ein Punkt in Betracht, auf den ich auch schon früher hingewiesen habe. Bei der von Baumgartens Schülern eingeschlagenen Versuchsanordnung, wo von der Trachea aus in Flüssigkeiten suspendierte Mikroben eingespritzt werden, werden sie sehr rasch über eine grosse Fläche verbreitet und so können dann, namentlich bei solchen Tieren, die nur relativ empfänglich sind, die einzelnen Herde spärlicher Bazillen ebenso zerstört werden, wie bei subkutaner Impfung ein bestimmtes Bazillendepot vernichtet wird. An Meerschweinchen angestellte Versuche, welche zeigen, dass die Allgemeininfektion regelmässig eintritt, wenn man einen grösseren Infektionsheerd in den Luftwegen anlegt,

sprechen für diese Auffassung. Immerhin muss zugegeben werden, dass die Ursache, weswegen von den Lungen aus auch bei sehr empfänglichen Tieren die Infektion mit manchen Mikroorganismen nicht sicher gelingt, noch nicht genügend erkannt ist. ad 3. Der Übergang der Milzbrandbazillen ins Blut findet nicht nur in der Lunge, sondern auch an anderen Stellen des Körpers auf verschiedene Weise statt. Auch bei der subkutanen Infektion lässt sich durchaus nicht regelmässig nachweisen, dass in den regionären Lymphknoten die Bazillen eher vorhanden sind, wie etwa in der Milz. Es scheint vielmehr, als ob auch hier öfter ein direktes Einwachsen von Milzbrandbazillen in die Blutbahn stattfindet. Wenn das beim Menschen meist nicht der Fall ist und auch in Tierversuchen von Paltauf und Muskatblüth vermisst wurde, so kann das an der verminderten Empfänglichkeit der Tiere und Menschen gelegen haben.

Was die Durchlässigkeit des Darms für pathogene Mikroorganismen anbetrifft, so verhält er sich im grossen und ganzen ebenso wie andere Schleimhäute; d. h. er ist für sie nicht undurchdringlich. Nur in Bezug auf die Milzbrandinfektion verhält er sich so eigentümlich, dass die hierbei in Betracht kommenden Fragen kurz erörtert werden müssen. Nachdem Koch nachgewiesen hatte, dass man mit Fütterung von Milzbrandsporen Allgemeininfektion hervorbringen kann, schien die Lehre vom Fütterungsmilzbrand sicher begründet. Allein schon bei seinen in Gemeinschaft mit Löffler und Geffky[1]) angestellten Versuchen fand Koch, dass namentlich bei Einbringung geringerer Sporenmengen auch bei Hammeln die Allgemeininfektion ausbleiben kann. Die oben mitgeteilten Zahlen von Buchner, der bei 79 Fütterungsversuchen an Mäusen und Meerschweinchen nur 7 positive Ergebnisse hatte, und die Versuche von Enderlen bei Schafen, haben Buchner sogar veranlasst, die Vermutung aufzustellen, dass manche Fälle scheinbaren Fütterungsmilzbrandes als Inhalationsmilzbrand aufgefasst werden müssen. Endlich hat Korkunoff (21) die Frage nochmals geprüft und ebenfalls bei weissen Mäusen nur ausnahmsweise eine Allgemeininfektion vom Darm aus erzielen können. Bei 18 Mäusen, die in der Zeit von 5—48 Stunden nach der Fütterung getötet wurden, liessen sich zwar stets die aus den Sporen zu Bazillen ausgewachsenen Milzbrandstäbchen auf den Darmepithelien nachweisen, niemals aber konnten sie in den Darmwandungen oder seinen lymphatischen Apparaten aufgefunden werden. Auch bei Fütterung mit anderen Bakterien erhielt Korkunoff wechselnde Resultate; nur wenn Kaninchen mit Hühnercholerabazillen gefüttert wurden, trat regelmässig Allgemeininfektion ein. Da er in solchen Fällen Nekrosen und Blutungen der Darmschleimhaut auffand, so nimmt er an, das bei Intaktheit der Darmepithelien und

[1]) Mitteilungen aus dem Reichsgesundheitsamt, Bd. II.

der Lymph- und Blutgefässe eine Infektion vom Darm aus nicht eintreten kann. Dass diese Meinung im allgemeinen viel zu weitgehend ist, zeigen schon die, wenn auch nicht ausnahmlos eintretenden positiven Versuchsergebnisse bei Hammeln und Mäusen. Aber weswegen relativ sehr häufig gerade bei den empfänglichsten Tieren bei Infektion vom Darm aus eine Allgemeininfektion ausbleibt, ist vorläufig unaufgeklärt, um so mehr da die Versuche von Korkunoff gerade zeigen, dass ja ein Auswachsen der Sporen eintritt. Ob die jungen Keimlinge für gewöhnlich die Konkurrenz anderer Bakterien nicht aushalten können oder andere Schädlichkeiten vorhanden sind, kann nicht entschieden werden. Vorläufig müssen wir uns mit der Feststellung der Thatsache begnügen, dass gewisse Tiere eine besondere Prädisposition für einen bestimmten Infektionsmodus haben (Baumgarten) und dass, wie es scheint, die Vorliebe für eine Art die andere ausschliesst. So sind diejenigen Tiere, die von der Haut aus am ehesten dem Milzbrand erliegen, (weisse Mäuse, Meerschweinchen) äusserst resistent gegen den Fütterungsmilzbrand, und das Rindvieh, bei dem der Fütterungsmilzbrand eine so grosse Rolle spielt, ist wenig empfänglich für den Impfmilzbrand. Die Ursache eines derartigen Ausschliessungsverhältnisses und die relative Unpassierbarkeit der Darmschleimhaut ist in ihren inneren Ursachen noch wenig ergründet.

Wenden wir uns nun zum 4. Punkte, der Frage von der Autoinfektion, so wollen wir hier gleich feststellen, innerhalb welcher Grenzen dieselbe vorläufig in Frage kommt. Sie steht, wie leicht ersichtlich, in innigem Zusammenhange mit der Frage, ob überhaupt pathogene Mikroben im menschlichen Körper vorkommen. Während man eine Zeit lang, unter dem Eindrucke des Nachweises von der Keimfreiheit des Blutes annahm, dass auch in den mit der Luft kommunizierenden Körperhöhlen sich keine pathogenen Mikroben vorfinden, haben neuere Untersuchungen mit Sicherheit gezeigt, dass sowohl in der Mund- und Nasenhöhle, wie im Darm und dem Genitaltraktus, auch in der normalen Harnröhre pathogene Keime vorkommen. Auf Grund dieser Untersuchungen ist es wohl gerechtfertigt, die Frage aufzuwerfen, ob nicht eine ganze Reihe von Infektionskrankheiten als Autoinfektionen aufzufassen sind und ob nicht manche Fälle von Pneumonie, Meningitis, ja auch von typhusartigen Darmerkrankungen nur dadurch entstehen, dass die bereits im Körper vorhandenen Keime unter besonderen Bedingungen in den Stand gesetzt wurden, ihre krankmachenden Eigenschaften zu entfalten. Aber das sind Fragen, deren Beantwortung der Zukunft überlassen bleiben muss. Vorläufig kommen hier nur 2 Dinge in Betracht: 1. die Bedeutung der Scheidenbakterien für die puerperale Infektion; 2. die Bedeutung des bacterium coli commune als Krankheitserreger. —

Bereits Winter (36), der das corpus uteri gesunder Frauen frei von niederen Organismen, in der Vagina und cervix dagegen reichlich Bakterienkeime fand, erörterte die Frage, ob durch diese Bakterien eine Selbstinfektion hervorgebracht werden könne. Obgleich die von ihm sehr häufig gefundenen Staphylokokken und Streptokokken sich als nicht virulent erwiesen, so gelangte er doch zu der Überzeugung, dass die für gewöhnlich abgeschwächten Mikroben unter dem besonderen Einfluss der puerperalen Verhältnisse ihre Virulenz wiedererlangen und eine puerperale Infektion erzeugen können. Der in den Winter'schen Untersuchungen vorhandene Mangel des fehlenden Nachweises der Virulenz wurde dann durch die Untersuchungen von Steffek (30) erbracht, der hauptsächlich das Genitalsekret nicht untersuchter Schwangerer zur bakteriologischen Erforschung benutzte. Es wurde stets das Sekret Kaninchen in stark verdünnter Lösung eingespritzt, ausserdem aber auch eine bakteriologische Kontroluntersuchung vorgenommen. Unter 29 Fällen fand sich 9mal der staphylococcus pyogenes albus, 3mal der staphyl. pyog. aureus und 1mal der streptococcus pyogenes; in 7 Fällen bildeten sich bei den Versuchstieren Abscesse aus, 5mal kam es sogar zur Allgemeininfektion; unter den Fällen, wo keine pyogenen Organismen entdeckt wurden, befanden sich 4, in denen einige Zeit vor der Entnahme des Sekrets eine innerliche Untersuchung vorgenommen war, während bei den positiven Fällen nur 2mal eine Touchierung vorausgegangen war. Auch Steffek ist deswegen ein Anhänger der Lehre von der Selbstinfektion. Die meisten übrigen Untersucher, wie Burkhardt (9), Burguburu (10), Thomen (33), Sanchez-Toledo (für Nagetiere) haben diese Untersuchungen in den wesentlichsten Punkten bestätigt und vor allem Döderlein, der seine ersten Erfahrungen ziemlich gleichzeitig mit Winter publizierte, hat die Lehre von der Selbstinfektion weiter ausgebildet. Döderlein (14, 15) untersuchte 195 Schwangere und kam dabei zu dem Ergebnis, dass man 2 Arten von Sekreten im Genitaltraktus unterscheiden kann. Das eine, welches er in 55,3 % der Fälle fand und das er als normales bezeichnet, reagiert deutlich sauer und enthält nur nicht-pathogene Bazillen und häufig auch den Soorpilz; die Bazillen gedeihen gut auf zuckerhaltigen Unterböden und produzieren dabei durch Vergährung Milchsäure, wodurch auch die saure Reaktion des Scheidenschleims erklärt wird. In 44,6 % aller Fälle fand sich dagegen ein Sekret, das Döderlein als pathologisch bezeichnet; es war schwach sauer, neutral oder auch alkalisch und enthielt zahlreiche verschiedenartige Spaltpilze, darunter auch oft genug pyogene Kokken. Während in dem ganz normalen Sekret durch die saure Reaktion ein Gedeihen dieser Organismen verhindert wird, können in dem sauer reagierenden Sekret die verschiedensten Spaltpilze gedeihen. Die Änderung der

Reaktion des Sekretes, die durch verschiedene Ursachen (entzündliche Reizungen der Vagina, gonorrhoischer Cervikalkatarrh u. s. w.) bewirkt sein kann, ist also die Ursache der Anwesenheit pathogener Bakterien. Besonders wurde auf die Anwesenheit des Streptococcus pyogenes, den Döderlein als den wesentlichsten Erreger des Puerperalfiebers betrachtet, geachtet, und in der That wurde er unter 87 Fällen 8 mal d. h. in 9,2 % der Fälle aufgefunden. Seine Virulenz war um so stärker, je mehr sich die Reaktion des Sekretes von dem normalen entfernte. Auch Döderlein weist auf die Gefahr hin, welche durch Touchieren und geburtshilfliche Operationen für die Kreissenden herbeigeführt wird, wenn in ihrem Genitalsekret pathogene Mikroben vorhanden sind. Unter den Geburtshelfern ist diese Lehre von der Autoinfektion besonders von Ahlfeld und Kaltenbach vertreten worden und in der That wird man auf Grund der vorliegenden Mitteilungen durchaus zu dem Schluss kommen müssen, dass gerade im Genitaltraktus die Selbstinfektion eine nicht geringe Rolle spielen kann. Die Opposition, die von Thorn und besonders von Krönig (22) hiergegen gemacht ist, kann nicht als begründet anerkannt werden. Denn durch die Untersuchungen Krönigs kann höchstens bewiesen werden, dass der Prozentsatz des Vorkommens pathogener Mikroben im Genitaltraktus etwas geringer ist, als Döderlein angenommen hat, selbst wenn man die Zahlen Krönigs für vollkommen stichhaltig hält. Aber seine in Bezug auf das Vorkommen des Streptokokkus so völlig negativen Resultate sprechen im Gegensatz zu den zahlreichen positiven Befunden dafür, dass der zur Untersuchung benutzte Nährboden kein völlig brauchbarer gewesen ist. Die weiteren Angaben Krönigs, dass der Wochenbettverlauf bei 104 Wöchnerinnen mit pathologischem Sekret durchaus nicht schlechter war, wie bei 117 mit normalem Sekret und dass er unter 283 Wöchnerinnen, die ohne antiseptische Spülungen behandelt wurden, 80 % normalen Verlauf hatte, gegen 70 % in dem Berichte von Döderlein und Günther, sind natürlich wenig beweisend. Denn selbstverständlich ist nicht gesagt, dass beim Vorhandensein pathogener Keime im Genitaltraktus stets eine Infektion zustandekommen muss, vielmehr kommt auch wieder alles an 1. auf die Virulenz und die Anzahl der vorhandenen Mikroben, 2. auf die Disposition des Individuums, 3. auf das Vorhandensein von Infektionspforten. Namentlich auf den letzten Punkt muss Gewicht gelegt werden und es ist wohl zweifellos, dass bei völlig normaler Geburt — wenn nur geringfügige Einrisse in der Cervix und Scheide vorhanden sind — auch bei dem Vorhandensein pathogener Keime die Infektionsgefahr gering ist. Wenn dagegen häufig untersucht wurde oder gar geburtshilfliche Operationen mit oder ohne Instrumente vorgenommen

wurden, so kann, wie Henke[1]) sehr richtig ausgeführt hat, eine direkte Einimpfung der pathogenen Mikroben stattfinden und auf diese Weise »der keimfreieste Finger, das denkbar reinste Instrument schwere puerperale Infektionen veranlassen, ohne dass den Untersucher, den Operateur hierbei die gringste Schuld trifft.« Wir müssen deswegen die Lehre von der Selbstinfektion durch die Genitalsekrete für durchaus begründet halten.

Der 2. Punkt, die Bedeutung des bacterium coli commune als Krankheitserreger kann hier nicht in aller Ausführlichkeit erörtert werden. Es sei vielmehr für die Gesamtübersicht über die Bedeutung des bacterium coli auf den Aufsatz von M. B. Schmidt verwiesen. Hier sollen nur 2 Punkte näher erörtert werden. 1. Unter welchen Umständen kann das bacterium coli die Darmwand durchdringen und entzündliche Prozesse in der Bauchhöhle verursachen; 2. kann das bacterium coli metastatische Erkrankungen und Allgemeininfektion hervorbringen?

In Bezug auf den ersten Punkt sind die Ansichten noch nicht völlig geklärt. Gegen Nepveu[2]), der zuerst angegeben hatte, dass in dem Bruchwasser eingeklemmter Brüche stets Bakterien zu finden sind, war zunächst Garré[3]) aufgetreten, der nur in einem von 8 Fällen und zwar erst 8 Stunden nach Eintritt der Darmeinklemmung Bakterien in dem Bruchwasser vorfand. Bönneken (4) untersuchte ebenfalls 8 Fälle von eingeklemmten Hernien beim Menschen und suchte auch weiter durch Experimente eine Klärung der Frage zu erlangen. In allen Fällen von incarcerierten Hernien beim Menschen sowohl, wie beim Versuchstier in allen Stadien der Einklemmung, im wasserklaren geruchlosen Bruchwasser sowohl, wie im blutig gefärbten, übelriechenden Transudate der nekrotischen Darmschlinge konnten lebende und entwicklungsfähige Organismen (meistens Bacterium coli commune) meist in unzählbarer Menge gefunden werden, deren Identität mit den Bakterien des Darminnern nachgewiesen wurde. Beim Menschen wurden in einem Falle bereits 4 Stunden nach Beginn der Einklemmung zahlreiche Darmbakterien in wasserklarem Bruchinhalt aufgefunden, obgleich die Darmschlinge nur einen mässigen Grad venöser Hyperämie aufwies. Es geht aus diesem, sowie aus einigen anderen Fällen, nach Bönnekens Ansicht hervor, dass es keiner schwereren Veränderung in der Textur der Darmwand bedarf, um letztere durchgängig für Mikroben zu machen, dass vielmehr eine stärkere venöse Stase, eine stärkere seröse

---

[1]) Über die Desinfektion infizierter Hände und die Notwendigkeit der geburtshilflichen Abstinenz. Baumgartens Arbeiten aus dem patholog. Institut zu Tübingen, Bd. II Heft 1.

[2]) Présence de bactériens et de cercomonas intestinales dans la sérosité peritonéale de la hernie étranglée et de l'occlusion intestinale. Paris 1883.

[3]) Bakteriologische Untersuchungen des Bruchwassers eingeklemmter Hernien. Fortschr. der Medicin, Bd. IV, S. 486.

Durchtränkung des Gewebes genügt, um das Eindringen von Bakterien in die Darmwand und den Durchtritt durch dieselbe zu ermöglichen. Rovsing (28) hat sich dagegen wieder mehr auf Garrés Standpunkt gestellt, da er in 5 Fällen von incarcerirten Hernien im Bruchwasser weder mikroskopisch, noch durch die Kultur Mikroorganismen nachweisen konnte. Auch die Untersuchungen von Waterhouse[1]) über Peritonitis sind gegen Bönneken ins Feld geführt worden, da derselbe fand, dass Kaninchen und Katzen, welch eine Darmunterbindung bis zu 6 Stunden erlitten hatten, sich ohne jede Störung erhielten, ja dass es sogar gelang, nach 14 und selbst 20 stündiger Unterbindungsdauer durch sorgfältiges Auswaschen der Bauchhöhle, Resektion des hyperämischen Darmstückes und Anlegung eines künstlichen Afters oder Darmnaht die Tiere vor Peritonitis zu bewahren. Freilich ist durch diese Versuche keineswegs bewiesen, dass Darmbakterien nach Unterbindung des Darmes die Wandungen nicht durchwandern können; denn es brauchen eben nur so wenig Bakterien durchgegangen zu sein, dass sie nicht im Stande waren, Peritonitis zu erzeugen. Bestätigt wurden dagegen die Versuche Bönnekens durch Arndt (1), der allerdings in der Weise vorging, dass er Mikroorganismen, die für gewöhnlich nicht im Darme vorhanden sind, zunächst per os eingab (Bac. prodigiosus und B. pyocyaneus und ein heubazillenähnlicher Organismus) — und dann nach Anlegung einer Umschnürung, die nur geringe venöse Stase veranlasste, prüfte ob sie in das Transudat übergegangen waren. Es wurde dabei so vorgegangen, dass die Umschnürung mit einem auf seine Konstriktionswirkung genau geprüften Gummiring vorgenommen wurde; die Dauer der Umschnürung variirte zwischen 6—48 Stunden. Alle Versuche, bei denen die Tiere zu Grunde gingen, wurden von vornherein ausgeschlossen; nur wenn die Schlinge nach Lösung der Einklemmung sich wieder völlig erholte und keine putride Peritonitis eintrat, wurden die Versuche als gelungen angesehen. Bei diesen Versuchen ergab sich, dass der Heubazillus 3 mal unter 12 Versuchen, der Pyocyaneus niemals, und der Prodigiosus 4 mal unter 4 Versuchen im Bruchwasser auffindbar war. Die gewöhnlichen Darmbakterien konnten jedoch ziemlich regelmässig nach ganz kurz dauernder Einklemmung, wenn der Kaninchendarm erst im Zustande leichter venöser Stase sich befand, im Bruchwasser nachgewiesen werden. Der Unterschied gegenüber den Versuchen mit solchen Mikroben, die für gewöhnlich nicht im Darm vorkommen, ist nach Arndts Auffassung dadurch begründet, dass die injicirten Bazillen doch nur in zu geringer Zahl in der eingeklemmten Schlinge vorhanden waren. Um noch sichrere Resultate zu erhalten, injizierte Arndt die betreffenden Organismen direkt in die abzubindende Darmschlinge, aber oberhalb der Stelle, die abgeschnürt

[1]) Experimentelle Untersuchungen über Peritonitis. Virchows Archiv, Bd. 119.

werden sollte, und überzeugte sich zunächst, ob die Injektionsstelle Anlass zur Auswanderung von Bakterien gegeben habe. Versuche, in denen dies festgeste lltwurde, blieben von vornherein, als misslungen, unberücksichtigt. Bei einer geringen Zahl, dann noch übrig bleibender Versuche, ergab sich nun, dass alle die injizierten Mikroben den eingeklemmten Darm durchwanderten, ohne dass eine Nekrose desselben eingetreten war. Wiederum in einem gewissen Gegensatz zu diesen Versuchen steht die Arbeit von Oker-Blom (24), der 3 Versuchsreihen anstellte. 1. machte er Doppelligaturen des Darmes. 2. bewirkte er eine Hemmung der Blutzirkulation in einem Darmstücke durch Unterbindung eines grösseren Blutgefässes am Mesoileum. 3. erzeugte er Inkarzerationen dadurch, dass er einen gut sterilisirten Gummihandschuhfinger über eine Darmschlinge zog und an seiner Öffnung mit Gummischnur umband. Die Untersuchung, welche sowohl mikroskopisch wie kulturell vorgenommen wurde, hatte folgendes Ergebnis: 1. Eine venöse Stase ist in einer Dauer bis zu 72 Stunden nicht ausreichend, um ein Eindringen des Bacterium coli in die Darmwand, geschweige denn den Durchtritt in die Bauchhöhle zu ermöglichen. 2. Ein vollständiges Hindernis des Durchganges der Darmkontenta kann ein Durchdringen des Bakterium coli hervorbringen. 3. Selbst bei heftiger Inkarzeration scheint ein Durchwandern der Darmwand durch Bazillen nicht früher, wie nach 10 Stunden stattzufinden; und zwar gelangen sie zunächst in die Lieberkühn'schen Krypten, von dort in die Submucosa, von wo aus sie auf dem Wege der Lymphgefässe in das Mesenterium transportiert werden. — Gegen die Versuche ist vor allem einzuwenden, dass durch Unterbindung selbst .eines grösseren Mesenterialgefässes nicht mit Sicherheit Stase im Darm erzeugt werden kann und dass auch in den Versuchen nach den Protokollen die Hemmung der Zirkulation sehr geringfügig gewesen ist. In Bezug auf die anderen Versuche muss man es für möglich halten, dass die besondere Versuchsanordnung einen Kontraktionszustand der Darmmuskulatur bewirkte, wodurch für kürzere Zeit der Durchtritt der Bakterien verhindert werden konnte. — Jedenfalls muss zugegeben werden, dass die vorliegenden Untersuchungen und Versuche über den Durchtritt von Darmbakterien durch die nicht ganz intakte Darmwand, kein klares Resultut ergeben haben. Sicherlich liegt das an der Verschiedenheit der Versuchsanordnung und an der Verschiedenartigkeit der Auffassung. Was der eine »geringe Stauung« nennt, kann dem anderen schon recht beträchtlich erscheinen; auch kann, wenn,wie z. B. bei Oker-Blom, nur wenig Versuche gemacht werden, die zufällige stärkere Widerstandskraft einiger Tiere eine Rolle spielen. Jedenfalls beweisen zahlreiche Beobachtungen, dass das Bact. coli commune, schon bevor es zur wirklichen Nekrose der Darmwandung gekommen ist, in die Bauchhöhle übertreten

kann. Das geht auch zweifellos hervor aus manchen Beobachtungen über die Ätiologie eitriger Bauchfellentzündungen. A. Fraenkel (17a) hat in 9 Fällen von Peritonitis ohne Perforation (unter 31 untersuchten Fällen) 9 mal Reinkulturen von Bacterium coli commune gefunden. Um dem Einwand zu begegnen, dass diese Organismen erst postmortal eingewandert wären, stellte er durch Untersuchungen frischerer und älterer Leichen fest, dass eine Durchwanderung des Darmes in der Leiche nicht stattfindet. Ferner weist er darauf hin, dass man durch Reinkulturen des Bact. coli commune bei Meerschweinchen und Kaninchen typische Peritonitis erzeugen kann. Freilich sind die Untersuchungen über das Fehlen des Bact. coli commune in der Bauchhöhle von Leichen für die vorliegende Frage von geringem Belang; denn nicht darum handelt es sich, ob dieser Organismus durch einen intakten Darm der Leiche durchwandern kann, sondern ob er es vermag, wenn durch andere Mikroorganismen eine Entzündung der Darmwand hervorgebracht ist. Und da besteht kein Zweifel, dass in der That eine solche Durchwanderung stattfindet, denn man kann bei der Sektion von Streptokokkenperitonitiden oft genug neben den Streptokokken die Kolonbakterien finden. Besonders häufig habe ich das gesehen bei Kaninchen, die an einer durch den Diplokokkus pneumoniae Fraenkel verursachten Peritonitis gestorben waren, wo ich schon $1^1/_2$—2 Stunden nach dem Tode, wenn auch spärlich Kolonbazillen im fibrinösen Exudat fand. Es wäre deswegen an und für sich wohl möglich, wie Barbacci[1]) betont, dass eine Peritonitis durch andere Organismen hervorgerufen wurde, obgleich man zur Zeit der Sektion vorwiegend Kolonbazillen findet. Aber thatsächlich spricht doch die grosse Zahl der Fraenkel'schen Fälle und vor allem der Befund von Reinkulturen dagegen; auch Welch[2]) hat 2 mal in Fällen von Peritonitis ohne Perforation Kolonbazillen in Reinkulturen gefunden. Ich selbst halte solche Fälle für besonders beweisend, in denen man die Dauer der Bauchfellentzündung einigermaſsen genau bestimmen kann. So habe ich Fälle untersucht, wo die Peritonitis an die Reposition einer nicht gangranösen Darmschlinge anschloss und der Tod nach 40 Stunden eintrat; das Exudat war gering, die Darmserosa getrübt und mit ganz feinen körnigen Beschlägen bedeckt; überall fand sich Bakterium coli in Reinkultur. In solchen Fällen ist es undenkbar, dass bereits nach kaum 2 Tagen die eigentlichen Eitererreger abgestorben sein sollten, während der Kolonbazillus in Reinkultur vorhanden ist. Es kann demnach kein

[1]) Über Ätiologie und Pathogenese der Peritonitis durch Perforation. Centralbl. f. allgem. Pathol., Bd. IV, Nr. 19.

[2]) Conditions underly in the infection of wounds. Amer. Journ. of med. scicences. Nov. 1891.

Zweifel sein, dass in der That das Bacterium coli commune die Darmwand passieren und pathologische Prozesse in der Bauchhöhle erzeugen kann.

Die zweite Frage ob durch den Kolonbazillus auch metastatische krankhafte Vorgänge erzeugt werden können, ist jedenfalls schwer zu entscheiden. Denn wenn auch eine grosse Reihe von Mitteilungen vorliegen, welche zeigen, dass der genannte Organismus auch in vielen eitrigen und entzündlichen Prozessen, die sich weit entfernt vom Darm abspielen, als Erreger auftreten kann, so ist damit noch nicht bewiesen, dass er aus dem Darm dorthin gewandert ist. Denn bei dem fast regelmässigen Vorkommen der Kolonbakterien in Wasser und Luft kann er auch von aussen an den Ort, wo sich die Infektion abspielt, gelangt sein. Einigermafsen sicher scheint eine metastatische Verbreitung des Bacterium coli nur in den beiden Fällen von eiteriger Strumitis, die Tavel (32) und C. Brunner (6) beschrieben haben. v. Tavel fand 8 Tage nach Resektion eines aus 2 grossen Cysten bestehenden Kropfes, nachdem die Wunde per primam geheilt war, in einem Hämatom der Wundhöhle Bacterium coli in Reinkultur. Dass die Infektion nicht bei der Operation passiert sein konnte, ergab sich daraus, dass ein mit Blut der Wunde gefüllter Drain nur einen Epidermiskokkus enthielt. Da ferner während den ersten Tagen eine stinkende Proctitis bestanden hatte, so erscheint es in der That so gut wie sicher, dass es sich um eine Einwanderung des Bacterium coli aus dem erkrankten Teil des Darmes in die Struma auf dem Wege der Blutbahn handelte. Bestärkt wird diese Auffassung noch durch die weiteren Untersuchungen Tavels über die Ätiologie der Strumitis, bei denen es sich heraussstellte, dass sehr häufig von infektiösen Krankheitsherden aus Mikroorganismen in eine Struma übergehen können; so fanden sich auch noch bei einem Fall von Darm- und einem von Magenkatarrh in dem Eiter der Strumenentzündungen 2 dem Bacterium coli sehr nahe stehenden Mikroben. Auch in dem Fall von Brunner — akute Vereiterung einer Struma cystica — fand sich Bacterium coli allein vor, so dass Brunner, trotzdem im Darmtractus keine Veränderungen vorhanden waren, die Affektion für hämatogenen Ursprungs hält. Weniger beweisend ist der Fall von Bernheim (3), wo es sich um ein im Verlaufe von Typhus abdominalis auftretendes Panaritium handelte, da hier doch die Infektion von aussen entschieden wahrscheinlicher ist. Der Fall von Barbacci (2a) von einer durch Bacterium coli hervorgerufenen eiterigen Prostatitis ist schon eher beweisend, vor allem aber zwingen wohl auch ein Teil der Beobachtungen über die eiterige Pyelonephritis zu der Annahme, dass eine Überwanderung oder metastatische Verbreitung des Bacterium coli möglich ist, da in manchen Fällen, in denen der Organismus als Erreger

[1]) Prostatite suppurate de Bacterium coli commune. Lo Sperimentale 1892, Nr. 15.

von Pyelonephritis gefunden wurde, er in den Harnwegen nicht nachzuweisen war. — Die Frage endlich, ob auch eine Allgemeininfektion durch die Kolonbakterien erzeugt werden kann, ist vorläufig nur mit Reserve zu beantworten. Durch den Fall von O. Wyss, wo bei einem fünf Monat alten Kinde eine tödliche Infektionskrankheit durch Bacterium coli erzeugt wurde, wird zwar bewiesen, dass unser Mikroorganismus thatsächlich eine Allgemeininfektion bewirken kann, denn Wyss fand sie in Milz, Leber, Nieren und Mesenterialdrüsen; aber es scheint sich das hier um einen äusserst seltenen Fall gehandelt zu haben. Bemerkenswert ist immerhin, dass die Darmaffektion nur geringfügig war. —

Wir können zum Schluss feststellen, dass 1. pathogene Mikroorganismen, sowohl von der intakten Haut — und Schleimhaut, wie auch von den Lungen aus, in den Körper eindringen können und 2. dass auch Autoinfektionen d. h. Infektionen durch normaler Weise auf der inneren Körperoberfläche vorkommenden Mikroorganismen unter bestimmten, im einzelnen noch nicht genau erkannten Bedingungen eintreten können. —

## II. Krankheitsdisposition.

### Litteratur.


1. **Bardach**, Recherches sur le role de la rate dans les maladies infectieuses. Annales de l'institut Pasteur 1889, p. 450.
2. **Baumgarten**, Pathologische Mykologie, Bd. I, S. 93 ff. u. Bd. II, S. 603 ff.
3. **Derselbe**, Jahresbericht über die Fortschritte in der Lehre von den pathogenen Mikroorganismen. Bd. IV (1888), S. 428, Anm. 477 u. Bd. VIII (1892), S. 127, Anm. ***)
4. **Behring**, Über die Ursache der Immunität von Ratten gegen Milzbrand. Centralbl. f klin. Medicin, No. 28, 1888.
5. **Behring** und **Nissen**, Über bakterienfeindliche Eigenschaften des Blutserums. Zeitschr f. Hygiene, Bd. 8, S. 412.
6. **Bollinger**, Über Tuberkulose. Verhandl. des X. internationalen Congresses in Berlin 1890, Bd. II, Abt. 3, S. 147.
7. **Bujwid**, Traubenzucker als die Ursache der Eiterung neben Staphylococcus aureus. Centralbl. f. Bakteriol., Bd. IV, No. 19.
8. **Canalis** e **Morpurgo**, Intorno all' influenza del digiuno sulla disposizione nelle malattie infective. Laboratorio di batteriologie e microscopia della direzione di sanità pubblica del Regno d'Italia. Roma 1890. Deutsch: Fortschritte der Medicin, 1890, No. 18 u. 19.
9. **Charrin** et **Roger**, La fatigue et les maladies mikrobiennes. La Semaine médicale, No. 4, 1890, p. 29.
10. **Charrin** et **Ruffer**, Influence du système nerveux sur l'infection. Comptes rendus de la société de biologie 1889, p. 208.
11. **Feer**, Über Altersdisposition und Infektionsgelegenheit der ersten Lebenszeiten für Diphtherie und andere Infektionskrankheiten. Correspondenzbl. f. schweizer Ärzte, 1894, S. 750.

12. Fermi u. Salsano, Über die Prädisposition für Tuberkulose. Centralbl. f. Bakteriol., Bd. XI, S. 464.
13. Dieselben, Sulla predisposizione alla tuberculosi. Riforma medic., No. 228, 1892.
14. v. Fódor, Neuere Untersuchungen über die bakterientödende Wirkung des Blutes und über Immunisation. Tagbl. f. Bakteriol., Bd. VII, S. 753.
15. G. Frank, Über Milzbrand bei weissen Ratten. Verhandl. d. Gesellsch. deutscher Naturf. u. Ärzte, 63. Versamml., 1890, Bd. II, S. 456.
16. F. Gärtner, Beitrag zur Aufklärung des Wesens der sog. Prädisposition durch Impfversuche mit Staphylokokken. Zieglers Beiträge. Bd. IX, 1890.
17. Gottstein, Beiträge zur Lehre von der Septikämie. Deutsche med. Wochenschr., No. 24, 1890.
18. P. Grawitz, Statistischer und experimentell pathologischer Beitrag zur Kenntnis der Peritonitis. Charité-Annalen, XI. Jahrgang.
19. Derselbe und de Bary, Über die Ursachen der subkutanen Entzündung und Eiterung. Virchows Archiv, Bd. 107, S. 67.
20. A. Heller, Über Disposition für die tuberkulöse Infektion. Verhandl. d. X. internationalen Congresses in Berlin 1890, Bd. II, S. 163.
21. O. Heubner, Über den Genius epidemicus. Rede, gehalten zur Feier des 60jährigen Stiftungsfestes der med. Gesellschaft zu Leipzig. Schmidts Jahrb., Bd. 222, S. 85 ff.
22. K. Huber, Experimentelle Untersuchungen über Lokalisation von Krankheitsstoffen. Virchows Archiv, Bd. 106, S. 22.
23. Klein und Coxwell, Ein Beitrag zur Immunitätsfrage. Centralbl. f. Bakteriol., Bd. XII, S. 750.
24. Kocher, Zur Pathologie und Therapie des Kropfes. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie. Bd. X.
25. v. Kurlow, Über die Bedeutung der Milz im Kampfe mit den in Blut eingedrungenen Mikroorganismen. Archiv f. Hygiene, Bd. 9, S. 450.
26. Lanz, Zum Begriffe des Genius epidemicus. Deutsche med. Wochenschr., No. 10, 1893.
27. Leo, Beitrag zur Immunitätslehre. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. VII, S. 503.
28. O. Lubarsch, Über die bakterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes und ihre Beziehung zur Immunität. Centralbl. f. Bakteriol., Bd. VI, No. 18—20.
29. Derselbe, Untersuchungen über die Ursachen der angeborenen und erworbenen Immunität. Berlin 1891, A. Hirschwald.
30. Derselbe, Über die Lehre von der Krankheitsdisposition. Sitzungsberichte d. naturforschenden Gesellschaft zu Rostock 1891.
31. A. Montuori, Influenza dell' ablazione della milza sul potere microbicida del sangue. Estratto del Rendiconti della R. academia delle scienze fisiche 1892, Fasc. VII, July—Dez.
32. K. Müller, Der Milzbrand der Ratten. Fortschr. d. Medicin, No. 6—15, 1893.
33. Mya und Sanarelli, Über hochgradige Hämatolyse als begünstigende Ursache für Infektionskrankheiten. Fortschr. d. Medicin 1891, No. 22.
34. Nékam, Über Innervation und Disposition. Fragmente aus dem Gebiete der experimentellen Pathologie, herausgegeben von S. Stricker, Heft 1. Wien 1894.
35. Pernice e Alessi, Sulle disposizione alle malattie infettive negli animali privati dell' aqua. La Riforma med. 1891, p. 829 u. 846.
36. Pernice e Polacci, Int.rno alla influenza della secrezione urinaria sulla evoluzione delle malattie infettive. Riforma med. 1893, p. 125—125.
37. Platania, Dell' influenza del sistema nervoso sulle infezioni. Giornale internazionale delle scienze mediche 1889, No. 1812.

38. Preyss, Über den Einfluss der Verdünnung und der künstlich erzeugten Disposition auf die Wirkung des inhalirten tuberkulösen Giftes. Münchener med. Wochenschr., No. 24 u. 25, 1891.
39. J. Orth, Ätiologisches und Anatomisches über Lungenschwindsucht. Berlin 1887, A. Hirschwald.
40. F. Rinne, Über den Eiterungsprozess und seine Metastasen. Langenbecks Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. 39, Heft 1 u. 2.
41. O. Rosenbach, Grundlagen, Aufgaben und Grenzen der Therapie. Wien 1891; besonders Kapitel II, S. 17—18.
42. Schenk, Die Thermotaxis der Mikroorganismen und ihre Beziehung zur Erkältung. Centralbl. f. Bakteriol., Bd. XIV, S. 33.
43. R. Thoma, Untersuchungen über Aneurysmen. Virchows Archiv, Bd. 119, S. 342.
44. P. Walther, Über den Einfluss von künstlichem Fieber auf die mit Fraenkel-Weichselbaum'schen Pneumoniemikroben infizierten Tiere. Wratsch. 1890, No. 37—40.
45. Waterhouse, Experimentelle Untersuchungen über Peritonitis. Virchows Archiv, Bd. 119, S. 342.
46. de Wildt, Over Prädispositie voor metastatische Ettering. Inaug.-Diss. Utrecht 1889.
47. Ud. Wyssokowicz, Über den Einfluss der Quantität der verimpften Tuberkelbacillen auf den Verlauf der Tuberkulose bei Kaninchen und Meerschweinchen. Verhandl. d. X. internationalen med. Congresses 1890, Bd. II, Abt. 3, S. 171.

Der alte Gedanke von der besonderen Prädisposition für gewisse Krankheiten hatte seine Hauptstütze in der Beobachtung der Infektionskrankheiten. Wie oft beobachtete man nicht, dass mitten in einer Epidemie von einer bestimmten Anzahl von Menschen, die in gleicher Weise der ansteckenden Schädlichkeit ausgesetzt zu sein schienen, durchaus nicht alle, sondern nur ein gewisser Prozentsatz erkrankte. Diese Thatsache schien dafür zu sprechen, dass der eine Teil der Personen eine »Prädisposition« für die Krankheit besessen habe. Trotz der grossen Fortschritte, welche die Erkenntnis der ansteckenden Krankeiten in den letzten Jahrzehnten gemacht hat, ist die Lehre von der Prädisposition für Krankheiten keineswegs eingehend berücksichtigt und neu bearbeitet worden. Im Gegenteil haben sich die Bakteriologen dazu mehr oder weniger feindlich gestellt. Koch und seine Schüler haben die Anschauung von der Krankheitsdisposition teils direkt bekämpft (besonders bei der Tuberkulose), teils wenigstens ignoriert, und Baumgarten (2) hat kaum eine Gelegenheit vorübergehen lassen, ohne sie als »veraltet« und »abgethan«[1]) zu bezeichnen. In seinem Lehrbuch der pathologischen Mykologie, wo er die Frage eingehend erörtert, präzisiert er seinen Standpunkt dahin, dass »ein pathogenes Bakterium, welches für eine bestimmte Tierspezies derart angepasst ist, dass es deren Individuen spontan zu infizieren vermag, innerhalb aller Individuen dieser Spezies den gleichen günstigen Nährboden findet:

[1]) Sein Jahresbericht, Bd. V, S. 539.

junge und alte, kräftige und schwächliche, gesunde und kranke Individuen unterliegen der Einwirkung solcher, der Spezies gefährlichen Bakterien mit der nämlichen unfehlbaren Sicherheit«. Und auch an anderen Orten (Jahresbericht) betont er wiederholt auf das Entschiedenste, dass eine individuelle Verschiedenheit in dem Verhalten zu pathogenen Mikroben nicht vorkommt. So erklärt er an einer Stelle (Jahresbericht, Bd. IV), dass auch die Unempfänglichkeit von Tieren gegen pathogene Bakterien keine individuelle Verschiedenheit zeige. »Das schwächlichste Individuum einer immunen Spezies ist, zahlreichen Erfahrungen nach, ebenso sicher immun gegen den betreffenden Infektionsorganismus, als das kräftigste.« Und an einer anderen Stelle (Bd. VIII) erklärt er gegenüber einer Bemerkung von Th. Weyl, dass mit wirklich virulenten Milzbrandbazillen jedes Kaninchen mit ausnahmloser Sicherheit an typischem Milzbrand getötet werden kann. Andere Äusserungen freilich lassen seine Opposition gegen die Prädispositionslehre in etwas milderem Lichte erschienen, so dass man glauben könnte, sie richte sich nur gegen die Annahme spezifischer individueller Empfänglichkeitsunterschiede. Thatsächlich gibt er aber nur zu, dass Kinder gegenüber gewissen Infektionskrankheiten empfänglicher sind als Erwachsene und Greise, und sucht dies auf lokale Differenzen, besonders auf die grössere Weichheit, Zerreisslichkeit und Reizbarkeit kindlicher Gewebe zurückzuführen; er gibt denn auch zu, dass ähnliche Unterschiede in der Organisation, wie sie zwischen Kind und Erwachsenen konstant in ausgesprochenstem Mafse vorhanden sind, gelegentlich in geringerem Grade auch zwischen Erwachsenen vorkommen mögen, und führt dann einige Beispiele an, wie auch gewisse, vorübergehende irreguläre Zustände der Gewebsoberflächen den Eintritt pathogener Mikroben in den Körper erleichtern oder erschweren können. Dass aber, nach erfolgter Invasion der Mikroorganismen, Differenzen im Verhalten der einzelnen Individuen der gleichen Spezies vorkämen, leugnet er ganz.

Bei dem Bestehen einer derartig scharfen Opposition von so gewichtiger Seite müssen wir demnach zuerst die Frage beantworten, ob es überhaupt eine Prädisposition für Infektionskranheiten gibt. Dabei kommt es natürlich sehr darauf an, was man unter Prädisposition versteht. Eine spezifische Prädisposition in dem Sinne, dass der Körper eines für eine Bakterienkrankheit empfänglichen Tieres gewisse Eigenschaften besitzen muss, die nur das Gedeihen der einen bestimmten Bakterienart ermöglicht, ist selbstverständlich auszuschliessen. Denn wir können ja leicht nachweisen, dass ein Tier für mehrere Bakterienkrankheiten in hohem Mafse empfänglich ist. Aber auch in dem Sinne, dass die Bakterienkrankheiten nur dann ausbrechen können, wenn gewisse Abweichungen von dem

normalen Verhalten des Tierkörpers vorhanden sind, kann der Begriff der Prädisposition nicht ohne weiteres anerkannt werden. Ich habe bereits früher darauf hingewiesen, dass für absolut emfängliche Tiere, d. h. solche, welche bereits dem Angriff eines einzigen oder sehr weniger Bakterien erliegen, eine besondere individuelle Dispositon keineswegs bewiesen ist. Hier ist es vielmehr wahrscheinlich, dass sämtliche Individuen gleichmässig leicht infiziert werden können; schwankend ist nur Dauer und Ausgang der Krankheit, welche 1. davon abhängen kann, wieviel Kräfte das einzelne Individuum zuzusetzen hat (Beispiel: Von Menschen, die an fibrinöser Pneumonie erkranken, erliegen, wenn im übrigen annähernd die gleichen Bedingungen gegeben sind, Leute mit nicht ganz intaktem Herzen, besonders Alkoholiker und altersschwache Individuen, weit leichter der Krankheit als ganz gesunde); 2. bedingt ist durch Zahl und Virulenzgrad der infizierenden Organismen. — Aber man kann mit Recht fragen, ob wir überhaupt irgend eine Tierklasse kennen, die in dieser Hinsicht als »absolut empfänglich« für irgend eine Bakterienkrankheit anzusehen ist. Zwar kann man nachweisen, dass weisse Mäuse und Meerschweinchen, wenn man sie subkutan mit einem oder wenigen Milzbrandbazillen impft [Davaine, Watson-Cheyne, Lubarsch (28)], ziemlich ausnahmlos zu Grunde gehen; aber hier handelt es sich eigentlich weniger um eine richtige Infektions- als um eine Injektionskrankheit (O. Rosenbach), denn trotz der grossen Empfänglichkeit der Tiere für Milzbrand kommt bei ihnen spontan eine Milzbranderkrankung nicht vor, z. T. sicherlich deshalb, weil sie von der Lunge und besonders dem Darm aus nur schwer mit Milzbrandbazillen zu infizieren sind. Man kann noch eine grössere Reihe von Krankheiten nennen, für die eine Reihe von Tierklassen bei Injektionen äusserst empfänglich sind, ohne dass wir doch etwas sicheres über das spontane Vorkommen der betreffenden Erkrankungen bei diesen Tierarten wüssten. (Mäuseseptikämie, Sputumseptikämie der Kaninchen, Hühnercholera bei Kaninchen.) Bei der Erkrankung aber, welche zweifellos auch spontan bei Meerschweinchen und Kaninchen vorkommt, der Tuberkulose lässt sich zeigen, dass eine derartige absolute Empfänglichkeit nicht besteht. Zwar hat Wyssokowicz (47) gezeigt, dass man noch mit minimalen Mengen (8—10) Tuberkelbazillen Meerschweinchen tuberkulös machen kann, aber die Anzahl der Versuche ist gering und es ist vorläufig noch keineswegs nachgewiesen, dass es sich hier um ein regelmässiges Verhalten handelt. Dagegen zeigen zahlreiche Versuche, dass bei ungefähr gleichartiger Impfung mit Tuberkelbazillen der Ausfall der Versuche auch bei Meerschweinchen ein sehr verschiedenartiger ist, dass mitunter der Tod rasch (nach 3—4 Wochen), mitunter sehr spät eintritt, dass bald die Entwickelung der Tuberkulose im Körper eine sehr aus-

gedehnte, bald eine sehr beschränkte ist. Tab. VII in der Gärtner'schen Arbeit über die Erblichkeit der Tuberkulose zeigt z. B., dass bei annähernd gleichartiger Impfung die Krankheitsdauer bei Meerschweinchen zwischen 34 und 204 Tagen schwanken kann. Und es ist wohl kaum ein Zweifel, dass die Angabe R. Kochs, er habe mit seinem Heilmittel (dem Tuberkulin) bei Meerschweinchen eine bereits in vollster Ausbildung begriffene Tuberkulose zum Stillstand bringen können, dadurch herbeigeführt ist, dass er zufällig sehr widerstandsfähige Meerschweinchen zu seinen Versuchen benutzte, die weit länger als gewöhnlich der Tuberkulose Widerstand leisteten. Dass vollends Kaninchen überhaupt nicht zu den absolut empfänglichen Tieren für Tuberkulose gehören, geht klar aus den Versuchen von Wyssokowicz hervor. Denn hier gelang es in 6 Versuchen niemals, durch subkutane oder intravenöse Injektionen von 8—40 Tuberkelbazillen Tuberkulose zu erzeugen; nur einmal gelang es noch nach ca. $^1/_2$ Jahre in den an der Impfstelle entstandenen käsigen Knoten Tuberkelbazillen nachzuweisen. — Es zeigt sich somit, dass das Gebiet der Krankheiten, bei denen die geringsten Mengen von Mikroben genügen, um die spezifische Krankheit hervorzurufen, jedenfalls ein sehr kleines ist. Und selbst unter diesen Umständen sind wir nicht sicher, ob nicht doch individuelle Verschiedenheiten bestehen. Selbst beim Milzbrand ist die Zahl der Versuche, welche mit 1 oder wenigen Bazillen an Mäusen und Meerschweinchen angestellt sind, relativ gering und es könnte auch hier sich noch zeigen, dass individuelle Verschiedenheiten existieren. So habe ich selbst noch vor kurzem bei Versuchen an weissen Mäusen gefunden, dass unter 3 Tieren, die subkutan mit je einem Tropfen Milzbrandaufschwemmung — enthaltend 1—8 Bazillen — geimpft waren, das eine nach 54, das zweite nach 93 Tagen und das dritte überhaupt nicht starb.[1]) — Aber selbst, wenn man von diesen noch nicht genügend festgestellten Punkten absieht, ergibt es sich doch, dass auch bei den empfänglichsten Tieren eine verschiedene Disposition der einzelen Organe für die Aufnahme und Entwickelung der Krankheitserreger besteht, deren Ursache aber im einzelnen noch nicht genügend festgestellt ist und z. T. mit anatomischen, z. T. mit biochemischen Verhältnissen zusammenhängt. So spielen mitunter rein lokale Verhältnisse eine Rolle (z. B. bei der relativen Immunität der Meerschweinchenhornhaut gegen Milzbrand), in anderen Fällen sind die allgemeinen Wachstumsbedingungen für die infizierenden Mikroben nur in einem oder mehreren Organen des Körpers erfüllt. Unter allen

[1]) Obgleich hier am 2. Tage an der Imptstelle Milzbrandbazillen, wenn auch spärlich, aufgefunden werden konnten, als bester Beweis dafür, dass das Tier auch wirklich Milzbrandbazillen eingeimpft erhalten hatte.

Umständen ergibt sich aber auch für die absolut empfänglichen Tiere, dass der Baumgarten'sche mit solch apodiktischer Gewissheit aufgestellte Satz, »dass ein pathogenes Bakterium innerhalb aller Individuen der betreffenden Spezies den gleichen günstigen Nährboden findet und jedes Individuum der Einwirkung solcher der Spezies gefährlichen Bakterien mit der nämlichen unfehlbaren Sicherheit unterliegt«, keineswegs durch die Thatsachen gesichert ist; dass es zwar allerdings eine beschränkte Reihe von Injektionskrankheiten gibt, bei denen ein Haften des Virus wohl ausnahmlos herbeizuführen ist, in bezug auf Dauer und Ausbreitung der Krankheit aber ebenfalls grosse individuelle Verschiedenheiten vorhanden sind. — Es ist deswegen nicht erstaunlich, dass Forscher, wie Rosenbach, unter allen Umständen die Bedeutung der Prädisposition anerkannt wissen wollen und glauben, dass Mikroorgismen nur dann eine Erkrankung hervorrufen können, wenn die unumgängliche Vorbedingung, der schwache oder geschwächte Organismus, vorhanden ist.

In viel höherem Grade tritt aber die Bedeutung der Disposition, und zwar der individuellen Verschiedenheit hervor bei solchen Tieren, die nur eine relative, beschränkte Empfänglichkeit für bestimmte Infektionskrankheiten besitzen. Hier spielt vor allem die Zahl der eingedrungenen Bakterien eine grosse Rolle. Ein ausgezeichnetes Beispiel bietet hierfür das Verhalten der Kaninchen zur Milzbrandinfektion dar. Ich habe früher gezeigt, dass es Kaninchen gibt, die auf Einführung von 2300 äusserst virulenten Milzbrandbazillen in die Blutbahn überhaupt nicht erkranken, während andere bereits bei Impfung mit 1400, ja mit 300 Bazillen in sehr kurzer Zeit (32 Stunden) an typischem Milzbrand zu Grunde gehen. Ich will noch besonders hervorheben, dass hier stets mit dem virulentesten Material — nämlich einer Aufschwemmung aus der Milz eines eben an Milzbrand verstorbenen Meerschweinchens oder Maus — gearbeitet wurde, so dass der Einwand Baumgartens, die Bazillen wären nicht virulent genug gewesen, hinfällig ist. Ich habe auch oft genug in einer Sitzung mehrere Kaninchen mit einer ungleich grossen Anzahl Bazillen aus der gleichen Aufschwemmung geimpft und sehr verschiedene Resultate erhalten; z. B. starb ein Tier bereits nach subkutaner Impfung mit 150 Bazillen, während ein anderes durch 1200 Bazillen nicht getötet werden konnte, ein drittes sogar 2400 Bazillen reaktionslos ertrug. Dass bei anderen, nur relativ empfänglichen Tieren, besonders Ratten, die individuellen Verschiedenheiten noch erheblich grössere sind, ergibt sich schon aus den so ausserordentlich widerspruchsvollen Angaben der einzelnen Autoren, die Infektionsversuche mit Milzbrand an Ratten, Hunden, Tauben und anderen Tieren gemacht haben. — Jedenfalls beweisen bereits unsere angeführten Versuche an Kaninchen, wie die Bemerkung Baumgartens,

»dass mit wirklich virulenten Milzbrandbazillen jedes Kaninchen mit ausnahmloser Sicherheit getötet werden könne«, sich mehr durch souveräne Verachtung unbequemer Thatsachen als durch Richtigkeit auszeichnet.

Wenn wir endlich noch einen Grund allgemeiner Natur dafür anführen wollen, dass auch bei einzelnen Individuen der gleichen Spezies die Empfänglichkeit für ein und dieselbe Bakterienkrankheit verschieden, ja bei ein und demselben Individuum nicht zu allen Zeiten die gleiche zu sein braucht, so wollen wir nur darauf hinweisen, wie empfindlich die meisten pflanzlichen Mikroorganismen gegen eine Änderung in der Zusammensetzung des Nährbodens sind und wie namentlich die Lebensthätigkeit der Mikroorganismen von dem zugeführten Nährmaterial wesentlich abhängig ist. Nun kann kein Zweifel bestehen, dass in bezug auf den feineren Chemismus und den Stoffwechsel der Zellen weder eine Übereinstimmung bei sämtlichen Individuen derselben Art noch eine Konstanz bei ein und demselben Individuum besteht. Sehen wir doch, dass die Zahl der im Blute vorhandenen roten und weissen Blutkörperchen nicht nur bei den verschiedenen Individuen ungleich gross, sondern auch bei demselben Individuum je nach der Nahrungsaufnahme, der Lebensweise und gewissen noch in die Breite des Physiologischen fallenden Schwankungen verschieden ist; sehen wir doch auch weiter, dass z. B. die Alkalescenz des Blutes schon unter völlig physiologischen Verhältnissen keine fixe Grösse ist, sondern nach Alter, Geschlecht, Ernährung und Muskelarbeit nicht unbeträchtlichen Schwankungen unterworfen ist. Auf Grund dieser feststehenden Thatsachen würde eigentlich ein völlig gleiches Verhalten sämtlicher Individuen einer Spezies und eines und desselben Individuums zu jeder Zeit schwerer verständlich sein, wie das umgekehrte. *Wir sehen uns daher gezwungen, eine besondere Disposition für Infektionskranheiten in dem Sinne anzuerkennen, dass für die meisten pathogenen Mikroben der Nährboden weder bei jedem Individuum einer Art, noch bei dem einzelnen Individuum zu jeder Zeit ein gleich günstiger ist.* Und wir werden besonders für die nur relativ empfänglichen Tiere die Bedeutung der prädisponierenden Momente darin sehen müssen, dass durch bestimmte zum Teil innerhalb physiologischer Grenzen liegender Veränderungen des Körpers das nur in gewissen Grenzen empfängliche Tier in ein sehr, vielleicht sogar absolut empfängliches umgewandelt werden kann. Diese Veränderungen lassen sich, wie ich früher (30) hervorgehoben, in drei Kategorieen einteilen: 1. Allgemeine zum Teil genau chemisch bestimmbare Abänderungen des Gesammtstoffwechsels der Zellen. 2. Änderungen des lokalen Chemismus und der physikalischen Struktur der Gewebe. 3. Rein mechanische Momente.

Die Schwierigkeit, den Begriff der Prädisposition in klare, greifbare Thatsachen aufzulösen, liegt hauptsächlich darin, dass wir über die Ursachen der geringeren oder grösseren Immunität noch zu wenig aufgeklärt sind. Würde die seiner Zeit von Behring (4, 5), Buchner und vielen anderen vertretene Auffassung richtig sein, dass die Immunität durch die bakterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes bewirkt würde, so wäre auch das Wesen der Prädisposition im Prinzip geklärt und wir würden nur die Faktoren zu studieren brauchen, durch die die bakterientötende Eigenschaft des Blutes verändert werden kann, um auch über die Veränderung der Disposition ins klare zu kommen. Aber nicht nur ich selbst habe von vornherein den Standpunkt vertreten und durch zahlreiche Versuche zu beweisen versucht, dass die Immunität nicht durch die bakterientötenden Eigenschaften des zellfreien extravaskulären Blutes erklärt wird, sondern selbst Behring hat ausdrücklich erklärt, »dass die Erklärung der Immunität durch bakterienentwickelungshemmende und abtötende Fähigkeiten des zellfreien Blutes für ihn ein überwundener Standpunkt sei«.[1] Allerdings sind er und viele andere Vertreter der Koch'schen Schule dazu übergegangen, die Ursachen der Immunität in den antitoxischen Eigenschaften des Blutes zu suchen, ohne freilich bis jetzt zwingende Gründe dafür beibringen zu können. Aber für die vorliegende Frage ist es von besonderer Wichtigkeit, dass Wassermann, Abel, Klemperer[2], Stern u. a. gezeigt haben, dass das Blut von gesunden Menschen, die niemals an Diphtherie, Cholera oder Typhus erkrankt gewesen sind, antitoxische Eigenschaften gegenüber den Giften der Diphtherie-, Cholera- und Typhusbazillen besitzt. Sie haben dabei vor allem demonstrieren können, dass in dieser Beziehung grosse individuelle Unterschiede bestehen, so dass z. B. in den Versuchen von Klemperer in 3 Fällen 2,5 ccm menschliches Serum nicht genügte, um ein Meerschweinchen gegen die nachfolgende Infektion von Cholerabazillen zu schützen, während in einem Falle bereits durch 1 ccm, in einem anderen durch 2 ccm Schutzwirkung erreicht wurde. Dass die individuellen Differenzen in den bakterientötenden Eigenschaften des Blutserums noch viel grössere sind, zeigen die Versuche von Nuttal (Differenzen bei Kaninchen gegenüber dem Milzbrandbazillus von 6000—90 000 Bazillen), Nissen und mir (Differenzen bei den einzelnen Kaninchen von 0—53 700 Bazillen) und ich habe deswegen bereits an verschiedenen Stellen die Vermutung ausgesprochen, dass die extravaskuläre Vernichtungsfähigkeit des Blutes ein Gradmesser für die Empfänglichkeit (Disposition) des Tieres sein kann, da z. B. in meinen Ver-

[1]) Centralbl. f. Bakteriol., Bd. XII, S. 80.

[2]) Untersuchungen über Schützimpfung gegen asiatische Cholera. Berliner klin. Wochenschr. 1892, No. 39.

suchen die Tiere, deren extravaskuläres Blut sehr viel Milzbrandbazillen tötete, erst viel später der gleichen Menge von Milzbrandbazillen erlagen, wie solche Tiere, deren Blut weit weniger Bazillen vernichtet hatte. Und das gleiche mag auch für die antitoxischen Eigenschaften gelten; aber wohlgemerkt, sie sind nur ein Gradmesser, d. h. der Ausdruck einer bestimmten biochemischen Verschiedenheit des Blutes, keineswegs etwa eine absolute Grösse, mit der wir zur Erklärung der Disposition und Immunität ohne weiteres etwas anfangen könnten. Aber es ist das schon wichtig genug, da diese deutlich nachweisbaren Differenzen parallel mit der verschiedenen Dauer der Erkrankung sehr geeignet sind, die Lehre von der Krankheitsdisposition zu stützen und da auch weiter verglichen werden kann, ob solche Faktoren, die im stande sind, die bakterientötenden und antitoxischen Eigenschaften des Blutes zu verändern, auch die Disposition zu beeinflussen vermögen.

Wenden wir uns nun zu den einzelnen Kategorieen, so können wir bei Kategorie 1 folgende Unterabtheilungen machen: a) Einfluss gewisser in der physiologischen Breite liegenden Umänderungen des Stoffwechsels (Ermüdung, Ernährung, Schwangerschaft, Reaktion des Blutes), b) Einfluss anormaler Verhältnisse (Hunger, Durst, abnorme Temperaturverhältnisse), c) Einfluss allgemeiner Erkrankungen, d) Einfluss bestimmter Organe (Nevensystem, Milz), e) Einfluss des Alters.

ad a. Zeigt uns die Arbeit von Charrin und Roger (9), dass in der That die Ermüdung einen nicht geringen prädisponierenden Einfluss haben kann. Liessen die genannten Forscher weisse Ratten in der Tretmühle laufen, was sie 7 Stunden täglich vertrugen und wobei sie 15 Kilometer zurücklegten, und impften dann subkutan mit abgeschwächtem Milzbrand (deuxième vaccin), so blieben 4 Tiere, die nach der Impfung ruhen durften, am Leben, während von 8 Tieren, die noch weiter in der Tretmühle laufen mussten, 7 innerhalb 1—3 Tagen an Milzbrand eingingen. Ähnliche Ergebnisse wurden mit vollvirulentem Milzbrand erzielt. 5 Tiere, die ruhig im Käfig gelassen wurden, erkrankten nicht, während 6 andere, die in der Tretmühle liefen, bereits nach 24—30 Stunden an Milzbrand zu Grunde gingen, und zwar waren die lokalen Erscheinungen gering, während Leber und Milz mit Bazillen geradezu vollgepfropft waren. Man könnte gegen diese Versuche nur den Einwand erheben, dass bekanntermafsen die Empfänglichkeit weisser Ratten für Milzbrand sehr verschieden ist; und zweifellos wären die Experimente beweisender gewesen, wenn zunächst durch eine Impfung die Immunität der Tiere demonstriert und erst dann der Einfluss der Ermüdung studiert worden wäre. Allein die nicht geringe Anzahl der Versuche, ihr gleichartiger Ausfall und vor

allem der ausserordentlich frühe Eintritt des Todes in der 2. Versuchsreihe beweisen, dass es sich nicht um zufällige Unterschiede, sondern um die Wirkung der Muskelermüdung handelte. Es ist das auch leicht begreiflich, da der Gesamtstoffwechsel des Körpers durch die Ermüdung wohl beeinflusst werden kann. Ist doch thatsächlich durch die Untersuchungen von Mosso und anderen Physiologen gezeigt worden, dass bei der Ermüdung im Körper Stoffe auftreten und sogar ins Blut übergehen, denen eine Art Giftwirkung zukommt. — Welches der eigentliche Grund ist, warum die ermüdeten Ratten so viel empfänglicher für Milzbrand sind, als nicht ermüdete, kann vorläufig noch nicht angegeben werden. Jedenfalls müssen wir annehmen, dass durch die Muskelermüdung Stoffe ins Blut gelangen, die die protektiven Einrichtungen des Körpers herabsetzen. — Für die Bedeutung der Schwangerschaft als prädisponierendes Moment, wofür auch aus der menschlichen Pathologie manche Beobachtungen sprechen, besitzen wir ein ausgezeichnetes Beispiel von Behring und Nissen (5). Schon Löffler[1]) hatte die Bemerkung gemacht, dass Schwangerschaft die Empfänglichkeit von Ratten für Milzbrand zu erhöhen scheint; die Versuche von Behring und Nissen geben direkte Beweise dafür. Eine grössere Anzahl von weissen Ratten, die von ihnen mit Milzbrandsporen geimpft waren, erkrankten zunächst gar nicht und blieben über 14 Tage am Leben; ja, einzelne gingen erst nach 3—4 Wochen zu Grunde. Hier handelte es sich in 3 Fällen um Ratten im Zustande vorgeschrittener Gravidität; und Behring und Nissen nehmen mit Recht an, dass dieser Umstand die anfängliche Widerstandsfähigkeit der Ratten herabsetzte und somit den Sporen gestattete auszukeimen. Auch hier werden wir wieder eine allgemeine Änderung des feineren Stoffwechsels der Zellen annehmen müssen und auch hier besitzen wir gewisse Erfahrungen, welche eine derartige Alteration des Gesamtkörpers als ein physiologisches Ereignis bei der Gravidität beweisen. Sehen wir ganz ab von der Thatsache, dass die weissen Blutkörperchen im Blute der Schwangeren zunehmen und dass bestimmte Organe, wie Mamma und Ovarium, in ihrer Funktion und Textur verändert werden, so zeigen besonders die Untersuchungen von Hanau[2]) über das Vorkommen einer Art physiologischer Osteomalakie, dass die gesamte Umänderung des Stoffwechsels recht erhebliche Folgen — auch für den Bau der Gewebe — ausüben kann. — Was weiter die Bedeutung der Ernährung als prädisponierendes Moment anbetrifft, so liegen schon von Feser[3]) Angaben vor, dass man

---

[1]) Zur Immunitätsfrage. Mitteilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, Bd. I.

[2]) Fortschritte d. Med. 1893.

[3]) Milzbrandinfektionsversuche mit Ratten bei verschiedener Ernährungsweise. Adams Wochenschr. 1879, S. 105.

durch Fleischfütterung die Widerstandsfähigkeit der Ratten gegen Milzbrand erhöhen könne. Zwar habe ich selbst bei meinen Ratten, die ich 14 Tage bis 4 Wochen ausschliesslich mit Fleisch fütterte, keine Abnahme der Empfindlichkeit nachweisen können und auch Strauss (Le charbon. Paris 1887) gibt ähnliches an, aber K. Müller (32) hat in der That sichere Beweise dafür gebracht, dass eine derartige Wirkung der verschiedenartigen Ernährung besteht. Während die Mortalität weisser Ratten, wenn sie gewöhnliche Brotnahrung erhalten hatten, 87 % betrug, sank sie nach Fleischfütterung auf 33,3 %. Auch insofern zeigte sich erhöhte Resistenz der fleischfressenden Ratten, als sie, wenn sie überhaupt erkrankten, erst später krank wurden und auch erst nach längerer Krankheitsdauer starben. Was die Ursache dieser erhöhten Widerstandsfähigkeit anbetrifft, so liegt sie nach weiteren Versuchen Müllers in der Steigerung des Gehaltes an Kalisalzen, welche einen energischen Stoffwechsel der Zellen hervorbringt. — Wir würden also für die Milzbranderkrankung, aber vielleicht auch für andere Erkrankungen, zu dem Ergebnis kommen, dass alle Faktoren, welche geeignet sind, die Stoffwechselenergie der Zellen herabzusetzen, als prädisponierende Momente wirken können. — Dass dagegen die Reaktion des Blutes einen wesentlichen Einfluss auf die individuell verschiedene Disposition der Ratten für Milzbrand hat, wie Behring annahm, ist nicht wahrscheinlich. Behring (4) fand nämlich, dass bei einigen sehr widerstandsfähigen Ratten das Blut einen besonders hohen Alkalescenzgrad besass; da dieses Blut auch ausserhalb des Körpers Milzbrandbazillen kein Wachstum gestattete, während nach Säurebehandlung lebender Tiere das Blut ein geeigneter Nährboden wurde, so glaubte er den Grund der Immunität in der hohen Alkalescenz erblicken zu dürfen. Wenn auch v. Fódor (14) diesen Gedanken soweit auszudehnen versucht hat, dass er sogar Kaninchen durch Fütterung mit Alkalien (Natronbikarbonat) gegen Milzbrand zu immunisieren versuchte, was übrigens nur sehr unvollkommen gelang, so geht doch aus den Versuchen Fischels[1]) hervor, dass die Reaktion des Blutes nicht von ausschlaggebender Bedeutung für die Empfänglichkeit der Tiere sein kann; denn er fand weisse Ratten mit starker Alkalescenz des Blutes milzbrandempfänglich; ausnahmlos gingen sie prompt an Milzbrand ein. —

ad b. Der Einfluss des Hungers und Durstes bei Infektionskrankheiten ist ja nach Ansicht vieler Ärzte und Hygieniker von hervorragender Bedeutung. Zeigt doch besonders die Krankheits- und Mortalitätsstatistik, dass alle die Momente, die wir unter dem Begriff des sozialen

---

[1]) Untersuchungen über die Milzbrandinfektion bei Fröschen und Kröten. Fortschr. d. Med., Bd. XI, No. 2.

Elendes zusammenfassen, von grosser Bedeutung für Ausbruch und Verlauf vieler Infektionskrankheiten sind. Die experimentellen Beobachtungen, die wir bis jetzt über diesen Punkt besitzen, sind noch wenig umfangreich und noch nicht sehr beweisend. Canalis und Morpurgo (8) haben den Einfluss des Hungers an weissen Ratten, Hühnern und Tauben geprüft. Bei weissen Ratten vermochten sie einen Einfluss der Nahrungsentziehung nicht nachzuweisen; sowohl die geimpften und gut ernährten Ratten, wie die hungernden, gleichviel ob sie zum Beginn der Hungerperiode oder erst nach einigen Tagen geimpft wurden, erwiesen sich völlig refraktär gegen Milzbrand. Bei Hühnern waren die Erfolge etwas besser; hier trat zwar ebenfalls keine Milzbrandinfektion ein, wenn die Tiere zum Beginne ihrer Hungerzeit geimpft wurden (6 Versuche), gleichviel wie lange man die Hungerperiode dauern lässt; wohl aber kam es zu einer Milzbrandinfektion, wenn man die Hühner 7, 5 oder auch nur 3 Tage vor der Impfung hungern liess; mehr als die Hälfte (7 von 13 Tieren) starben nach 3—11 Tagen an typischem Milzbrand. Noch eklatanter waren die Versuche an Tauben; während von 12 normal ernährten Tieren nur 2 nach 4—7 Tagen an Milzbrand starben, erlagen von 15 Tieren, die hungern mussten, sämtliche Individuen in einer Zeit von 2—7 Tagen der Milzbrandinfektion. Dabei war es gleich, ob sofort nach Beginn der Hungerperiode die Milzbrandimpfung geschah oder mehrere Tage gewartet wurde. (8 Versuche mit sofortiger Impfung, je 2 nach 2, 4 und 5 Hungertagen, 1 Versuch nach 7 Hungertagen). Auch wenn in anderer Weise (Exstirpation des Pankreas) eine tiefgreifende Läsion des Verdauungsprozesses hervorgebracht wurde, trat eine erhöhte Empfänglichkeit für Milzbrand ein und je mehr vom Pankreas weg genommen war, um so prompter erfolgte der Tod. — Wurden endlich Tauben, die 1—15 Tage gehungert hatten, mit Milzbrand geimpft und gleichzeitig wieder ernährt, so blieben die meisten am Leben, nur bei solchen Tieren, die 11—14 Tage gehungert hatten, brach tödliche Milzbrandinfektion aus; aber selbst wenn die Tiere gleichzeitig geimpft und dem Hunger unterworfen wurden und dann erst die Wiederernährung stattfand, so blieben doch in 2 von 8 Fällen die Tiere von der Milzbrandinfektion verschont. — Die Wirkung der Nahrungsentziehung bei Tauben und Hühnern kann nun nicht etwa der durch das Hungern bewirkten Herabsetzung der Körpertemperatur zugeschrieben werden, denn die Temperaturverminderung betrug nur etwa 2,5 °, was noch keinen Einfluss auf den Ausbruch der Milzbranderkrankung ausüben kann, da nach den Versuchen von Pasteur hierzu viel stärkere Temperaturerniedrigungen nötig sind. — Über die Ursachen des scheinbar eklatanten Einflusses der Nahrungsentziehung stellen die Verfasser auch keine Hypothese auf. — Gegen die Beweiskraft der Versuche kann man, wie dies namentlich von

Baumgarten geschehen ist, anführen, dass die Empfänglichkeit von Tauben für Milzbrand so verschieden ist, dass auch ohne die Annahme einer besonderen Disposition der verschiedene Ausfall der Tierversuche erklärt werden könnte. Trotzdem ist es nicht wahrscheinlich, dass die Nahrungsentziehung ohne Einfluss gewesen ist; 1. sind die Unterschiede in der Empfänglichkeit zu eklatant, 2. scheinen, nach den Rattenversuchen zu urteilen, so wenig virululente Kulturen benutzt worden zu sein, dass eine Spontaninfektion von Tauben damit unmöglich erscheint, 3. beweist die Wirkung der Wiederernährung nach vorher erfolgter Hungerperiode, dass es sich nicht um zufällige, vom Hunger unabhängige, differente Widerstandsfähigkeit der einzelnen Individuen gehandelt hat. — Der Einfluss des Durstes auf den Verlauf der Milzbrandinfektion wurde von Pernice und Alesci studiert. Sie stellten zahlreiche Versuche an Hühnern, Tauben und Hunden an, denen sie Wasser entzogen, ohne dagegen im übrigen die Ernährung zu modifizieren. Bei Hunden waren die Versuche nicht eindeutig, weil die Tiere, wenn ihnen dauernd das Wasser entzogen wird, allmählich auch die Nahrung verweigern, und dadurch eine so bedeutende Kräfteabnahme erleiden, dass allein dadurch die Abnahme der Immunität gegen Milzbrand erklärt werden könnte. Hühner und Tauben dagegen büssen, trotzdem sie reichlich Nahrung zu sich nehmen, ebenfalls ihre Immunität gegen Milzbrand ein. Pernice und Alessi (35) wollen die Ursache der Durstwirkung nur in zweiter Linie in der Änderung der Zusammensetzung des Blutes sehen; von grösserer Wichtigkeit scheint ihnen die Herabsetzung der Ausscheidungen zu sein, weil hierdurch die Bakterien und ihre Gifte nur äusserst unvollkommen aus dem Körper eliminiert werden und durch die Anhäufung der Bakteriengifte im Körper das Wachstum der Mikroben wesentlich begünstigt wird. Dieselben Einwände, wie gegen die Arbeit von Canalis und Morpurgo lassen sich auch hier wiederholen und vielleicht noch mit grösserem Rechte. Es würde deswegen angebracht sein, derartige Versuche an solchen Tieren zu wiederholen, bei denen die individuellen Unterschiede im Verhalten zu der Bakterienkrankheit nicht so bedeutende sind. Wenn übrigens Pernice und Alessi ihre Anschauung, dass die behinderte Ausscheidung der Bakteriengifte die Ursache des veränderten Verhaltens der Tiere sei, durch weitere Versuche beweisen wollen, so muss auch diesen Versuchen zwingende Beweiskraft abgesprochen werden. Unterbanden sie 6 Hunden beide oder eine Arteria renalis, so gingen die Tiere in 24—72 Stunden an Milzbrand zu Grunde, während die Kontrolltiere am Leben blieben; ähnlich wirkte Exstirpation einer Niere oder die Unterbindung eines der beiden Ureteren. Hier zeigen aber gerade 2 Versuche mit Unterbindung beider Ureteren, dass durchaus nicht die gehinderte Ausscheidung der Bakterienprodukte

regelmässig Milzbranderkrankungen nach sich zieht; es liegt ja auch auf der Hand, dass von einem derartigen Einflusse überhaupt nur dann die Rede sein kann, wenn sich die eingeführten Milzbrandbazillen wenigstens lokal einigermafsen vermehrt haben; da nur unter dieser Bedingung Bakteriengifte produziert werden. Auch sind im übrigen die durch die angeführten Versuche hervorgebrachten Eingriffe so bedeutende und komplizierte, dass sich schwer übersehen lässt, was die Ursache des veränderten Verhaltens der Tiere ist. Auch über die Wirkung abnormer Temperaturen sind zahlreiche Versuche angestellt worden, deren Verwertung für die menschlische Pathologie aber auch nur in beschränktem Mafse möglich ist. Beobachtungen, wie sie von Sibley herrühren, dass Kaltblüter (Schlangen), die an und für sich gegen Tuberkulose immun sind, doch daran erkranken können, wenn sie der Temperatur des Säugetierkörpers ausgesetzt werden, haben nur theoretisches Interesse. Auch der Nachweis, dass bei Fröschen eine starke Vermehrung von Milzbrand bazillen eintritt, wenn sie einer Temperatur von 35—37° C. ausgesetzt werden (Gibier, Metschnikoff, Lubarsch, Petruschky u. a.) ist von geringem Belang. Um so mehr, weil ich gezeigt habe, dass nur die schwere Alteration des gesamten Lebens, welche durch die Temperaturerhöhung hervorgebracht wird, die Ursache der Bazillenvermehrung ist, nicht aber die Tiere an Milzbrand sterben. Denn die Vermehrung der Bazillen tritt nur ein, wenn die schwere, auch ohne Milzbrandimpfung zum Tode führende Alteration des gesamten Stoffwechsels eintritt; gewöhnt man, wie ich es gethan habe, Frösche allmählich an die Säugetiertemperatur, so bleibt auch bei einer Temperatur von 35—37° C. die Vermehrung der Milzbrandbazillen aus. Diese Versuche sind also für die Prädispositionslehre höchstens insoweit zu verwerten, als sie zeigen, dass sehr schwere Alterationen des gesamten Zelllebens Bakterienwucherungen zu erleichtern vermögen; und sie stehen somit ungefähr auf gleicher Stufe mit den bekannten Versuchen Pasteurs, dem es durch starke Herabsetzung der Eigenwärme von Hühnern gelang, diese gegen Milzbrand resistenten Tiere empfänglich zu machen. Alle diese Versuche beweisen aber nichts direktes für die Wirkung abnormer Temperaturverhältnisse, weil die stattfindenden Eingriffe so schwere und eingreifende sind, dass sich gar nicht mehr beurteilen lässt, welche Bedeutung dabei der starken Temperaturerhöhung oder -erniedrigung zukommt! Etwas weniger ist dies der Fall bei den Versuchen von P. Walther (44). Derselbe untersuchte den Einfluss von künstlichem Fieber auf die mit dem Pneumoniekokkus (Fränkel) infizierten Kaninchen. Nachdem er sich überzeugt hatte, dass die Körpertemperatur von Kaninchen bis auf 42° steigt, wenn man sie in einen Thermostaten setzt, dessen Lufttemperatur 35—38° beträgt, und weiter

festgestellt hatte, dass die Tiere selbst eine Erwärmung bis auf 43,5° vertragen, wenn sie nur stets nach 3—4 Stunden wieder in gewöhnliche Temperaturverhältnisse zurückversetzt werden, stellte er Versuche an mit Tieren, denen Pneumoniekokken injiziert waren. 3 Kaninchen wurden unmittelbar nach der Impfung erwärmt, bei 2 begann die Erwärmung erst nach 14 Stunden. In diesen Versuchen war ein Einfluss der Temperaturerhöhung kaum nachweisbar, während bei den unmittelbar nach der Injektion erwärmten Tieren eine merkliche Verzögerung in der Krankheitsdauer festgestellt wurde; so starb z. B. ein erwärmtes Tier nach 3 Tagen und 19 Stunden; während das Kontrolltier bereits nach 19 Stunden erlag. — Wenn in diesen immerhin spärlichen Versuchen wirklich eine Wirkung der Temperaturerhöhung vorliegt, so ist das vielleicht dadurch verständlich, dass der Fränkel'sche Kokkus bekanntermaſsen durch höhere Temperaturen in seinem Wachstum und seiner Virulenz leicht geschädigt wird. Aber es ist eigentlich nicht erlaubt, hier von einem künstlichen Fieber zu sprechen, da eine derartige gewaltsame Temperaturerhöhung keineswegs in allen Punkten mit einem echten Fieber übereinstimmt. — Von grösserer Bedeutung, als alle die bisher angeführten Untersuchungen sind die Beobachtungen Schenks (42) über die Thermotaxis der Bakterien und ihre Beziehungen zur Erkältung. Wenn bekanntermaſsen gerade von den Vertretern der Bakteriologie der Erkältung jedwede Bedeutung in ätiologischer Hinsicht abgesprochen wird, so wird doch immerhin zugegeben, dass ihr die Bedeutung einer prädisponierenden Ursache zukommen könne. Schenk hat nun den Versuch gemacht, hierfür eine wissenschaftliche Erklärung zu geben auf Grund folgender Beobachtungen. Brachte er geringe Mengen einer verunreinigten, verschiedenartige Bazillen und Kokken enthaltenden, verflüssigten Gelatinekultur in einen hängenden Tropfen unter das mit einem Stricker'schen heizbaren Objekttisch versehene Mikroskop und erwärmte durch einen dünnen zugespitzten Kupferdraht, den er unter das Deckgläschen einführte, den Kulturtropfen in mässiger Weise, so beobachtete er, dass die verschiedenen Bakterien dem erwärmten Endpunkte des Drahtes in auffallender Weise zuströmten. Feine Tuschekörnchen, die in einem hängenden Tropfen unter gleichen Bedingungen beobachtet wurden, zeigten nicht dasselbe Verhalten; es muss sich also um eine vitale Eigenschaft handeln, die Schenk als Thermotaxis bezeichnet. Nicht alle Bakterienarten zeigen diese Eigenschaft in gleichem Maſse; die nicht zu grösseren Verbänden zusammenhängenden, wie Bacillus prodigiosus und Staphyloc. pyog. aureus bewegen sich lebhafter, wie die langen Fäden des Wurzelbazillus. Diese Thermotaxis soll nun die Erkältung oder wenigstens eine bestimmte Form der Erkältung erklären können. Schenk unterscheidet nämlich hier 2 Gruppen; die eine, bei welcher die Erkrankung kurz nach

dem Einwirken des ursächlichen Momentes eintritt — hier nimmt er keine Bakterienwirkung an; die andere, bei der die Symptome dem Reize nicht gleich folgen, hier hält er den Einfluss von Mikroorganismen aus folgenden Gründen für wahrscheinlich. Wenn man Bakterien, z. B. den Bacillus prodigiosus oder anthracis in Kulturmedien zunächst bei einer niedrigen Temperatur, etwa 5 ° C. belässt und dann nach 24—48 Stunden der höheren Zimmertemperatur aussetzt, so findet in den ersten 48 Stunden darnach noch keine Entwickelung statt und auch weiterhin bleibt das Wachstum ein langsames; erst bei den weiteren Generationen des betreffenden Mikroorganismus, die sich schon der Zimmertemperatur angepasst haben, tritt wieder normales Wachstum ein. Diese Thatsache soll es verständlich machen, warum die Erkrankung nicht gleich nach der Infektion ausbricht. Die Infektionserkältung soll also dadurch zustande kommen, dass die Mikroben, wenn ein Mensch in einen kalten Raum hineintritt, zu ihm als dem höher temperierten Körper hinströmen und dann in den Körper eindringen, wobei die Durchgängigkeit der Haut und Schleimhäute den Bakterieneintritt erleichtert. — Es wird also bei dieser Auffassung die Erkältung selbst als eine Infektionskrankheit angesehen, wobei die eigentliche Ursache in der Fähigkeit der Bakterien, von Orten geringerer Temperatur nach denen höherer hinzustreben, begründet wäre. Immerhin würde also der Wechsel der Temperatur und besonders der Übergang eines Menschen aus einem warmen in einen kalten Raum die Infektion begünstigen. Ob die Beobachtungen über die Thermotaxis wirklich völlig einwandsfrei sind und ob es sich thatsächlich um eine vitale Erscheinung handelt, ist mir noch sehr zweifelhaft, zumal ich mich in eigenen Versuchen nicht mit Sicherheit von dem Vorhandensein einer derartigen Thermotaxis überzeugen konnte und selbstverständlich durch die plötzliche Erwärmung des Tropfens Flüssigkeitsströme erzeugt werden, die wohl eine Bewegung der Mikroben hervorrufen können; auch ist es nicht gut möglich, bei den von Schenk untersuchten Bakterien an eine aktive Bewegung zu denken, da der Staphyloc. pyog. aur. unbeweglich ist. — Aber selbst wenn die Beobachtungen über die Thermotaxis gesicherte Thatsachen sein sollten, wäre wohl das Wesen der Erkältung und ihre prädisponierende Bedeutung durch die immerhin ansprechende Hypothese Schenks nicht erschöpft. Denn es scheint gerade, dass die Erkältung nicht nur auf das Eindringen von Mikroben einen Einfluss besitzt, sondern dass sie vor allem bereits in den Körperhöhlen befindlichen Bakterien die Gelegenheit zur Entfaltung ihrer pathogenen Eigenschaften gibt. Jedenfalls scheinen bei der prädisponierenden Bedeutung der Erkältung sowohl nervöse, wie allgemeine Einflüsse eine Rolle zu spielen. — Wir sehen somit, dass die unter b angeführten prädisponierenden Momente durch die experimentelle

Forschung in ihrer Bedeutung noch nicht in genügender Weise erkannt worden sind. —

ad c. Die experimentellen Eingriffe, die zur Erforschung des prädisponierenden Einflusses von Allgemeinerkrankungen angestellt sind, sind bis jetzt ziemlich grober Natur geblieben und zwar sind hier vor allem folgende Punkte in Betracht gezogen worden: die Wirkung der Anämie, insbesondere die Wirkung des Zerfalls roter Blutkörperchen. Lubarsch hat vor allem ausgeführt, dass die Verminderung roter Blutkörperchen (Anämie) bei solchen Krankheiten prädisponierend wirken muss, bei denen die Infektion mit Organismen stattfindet, die an und für sich die Fähigkeit besitzen, rote Blutkörper zu zerstören (Milzbrand, Hühnercholera); dann muss ja die Wirkung um so rapider und verderblicher sein, wenn weniger rote Blutkörperchen als normal präexistieren. Gärtner (16) sucht allerdings die prädisponierende Rolle der Anämie mehr durch die Verdünnung des Blutes zu erklären. In seinen Versuchen ging er von der Beobachtung aus, dass namentlich eiterige Prozesse bei anämischen Individuen leichter zur Allgemeininfektion führen und überhaupt schwerer verlaufen. Entzog er daher Kaninchen etwa $^1/_{10}$ ihrer Blutmenge, so trat bei ihnen eine raschere und ausgedehntere Abszessbildung ein und es kam auch eher und häufiger zur Allgemeininfektion. Bei den gestorbenen Kaninchen liessen sich auch im Herzblut Staphylokokken nachweisen. Selbst wenn die Blutentziehung erst nach der Impfung mit Staphylokokken vorgenommen wurde, trat eine erhebliche Beschleunigung der Infektion ein. Während so die allgemeine Anämie als prädisponierendes Moment wirkt, zeigten Versuche über lokale Anämie das Gegenteil. Unterband Gärtner die Arteria auricularis oder cruralis und impfte nun in das blutleer gemachte Ohr, bezw. Bein, so trat die Abszessbildung viel langsamer ein. Der scheinbare Widerspruch beider Versuchsreihen löst sich nach Gärtner dadurch, dass bei der lokalen Anämie an sich normales Blut aber in geringerer Menge die Gewebe durchströmt, also den Spaltpilzen weniger Nährmaterial zugeführt wird, während bei der allgemeinen Anämie durch die Abnahme der korpuskulären Elemente das Blut qualitativ verschlechtert, hydrämisch geworden ist. Zum Beweise für diese Anschauung führt Gärtner an, das hydrämisches Blut oder Blutserum von künstlich anämisch gemachten Kaninchen den Staphylokokken ein weit besseres Gedeihen gestattet, als normales Blut. Ob hier eine Verminderung der bakterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes in Frage kommt oder nur die Verdünnung des Nährbodens, wie Baumgarten meiner Meinung nach mit Recht annimmt, bleibt unentschieden. Dass die Annahme des Verfassers, dass die Hydrämie die Ursache des besseren Gedeihens der Staphylokokken ist, auch durch seine

Versuche nicht strikt bewiesen ist, liegt auf der Hand. Denn 1. ist es nicht möglich, ohne weiteres die Verhältnisse des extravaskulären Blutes auf die des lebenden, intravaskulären zuübertragen und 2. hängt das Verhalten der Mikroben in den Geweben des Tieres doch nicht lediglich von den Eigenschaften des Blutes ab. Die Gärtner'sche Annahme, ebenso wie meine oben skizzierte, kann wohl erklären, warum bei Tieren mit Oligocythämie eine Allgemeininfektion leichter zustande kommt, wie bei normalen; sie erklärt aber noch nicht die Beobachtungen Gärtners, dass auch die lokale Affektion bei den anämischen Tieren rascher eintritt und sich stärker ausdehnt, wie bei normalen. Eine Herabsetzung der bakterienvernichtenden Eigenschaften des Blutes und der Gewebe kann nicht die eigentliche Ursache sein, da auch in dem lokal anämischen Ohre infolge der geringeren Durchströmung mit Blut die bakterienvernichtenden Eigenschaften nicht in gleichem Maſse einwirken können, wie bei normalen Tieren und hier doch gerade eine Verlangsamung in der Abszessbildung beobachtet wird. Hier mag vielleicht der Nährboden des Gewebes dadurch diluirter werden, dass auch die Lymphe, die frei in den Gewebsspalten kursiert, weniger konzentriert geworden ist. Dem mehr oder weniger ausgesprochenen Zerfall roter Blutkörperchen eine prädisponierende Wirkung, namentlich für das Zustandekommen von Allgemeininfektionen zuzuschreiben, lag sehr nahe, nachdem Buchner darauf hingewiesen hatte, dass es die roten Blutkörperchen sind die, in erster Linie Nährstoffe für die Bakterien liefern. Buchner und ich (28) hatten deswegen schon selbst hervorgehoben, dass das Zugrundegehen von roten Blutkörperchen Infektionen begünstigen könne. Die bis jetzt hierüber vorliegenden Versuche von Gottstein (17), Mya und Sanarelli (33) sind geeignet, diese Ansicht zu stützen. Gottstein suchte die Immunität von Meerschweinchen gegenüber den Hühnercholerabazillen dadurch aufzuheben, dass er ihnen 0,06 g Hydracetin in alkoholischer Lösung subkutan einspritzte. Hydracetin und Pyrogallol, das bei anderen Versuchen angewendet wurde, bringt zwar in der angewandten Dosis eine Zerstörung von roten Blutkörperchen hervor, ist aber doch nicht allein imstande, den Tod der Tiere herbeizuführen. In einem Falle gelang es nun ein Meerschweinchen, dem vorher die angegebene Dosis Hydracetin eingespritzt war, mit Hühnercholerabazillen zu infizieren. An der Impfstelle entstand ein Abszess, das Tier starb nach 2 Tagen und bei der Sektion fanden sich hämorrhagische Exudate in den Körperhöhlen, Blutungen in Lungen und Darm; im Herzblut und der Bauchhöhlenflüssigkeit liessen sich zahlreiche Hühnercholerabazillen nachweisen, deren Gelatinekulturen für Mäuse und Kaninchen sehr virulent waren. In einer zweiten Versuchsreihe sollte der Einfluss der Oligocythämie auf den Verlauf spontaner

Wundinfektion studiert werden. 3 Meerschweinchen wurden eine $1^1/_2$ cm lange Schnittwunde am Bauche beigebracht und die Tiere einfach der zufälligen Infektion durch den Schmutz des Stalles ausgesetzt. Dem einen Tiere wurde gleichzeitig 0,1 g Pyrogallol, einem anderen 0,2 g Hydracetin subkutan injiziert, während das 3. als Kontrolltier benutzt wurde. Bei ihm heilte die Wunde per primam, bei den anderen Tieren kam es jedoch zu ausgedehnten Phlegmonen, an die sich jedoch pyämische Veränderungen nicht anschlossen. Aus diesen Versuchen hält sich Gottstein für berechtigt nicht nur den Schluss zu ziehen, dass die Zerstörung roter Blutkörperchen ein Moment für das Zustandekommen sekundärer Septikämien abgeben kann, sondern sogar anzunehmen, dass auch beim Menschen eine Septikämie nur dann entstände, wenn vorher durch Resorption von Fäulnisprodukten aus dem Darme, verunreinigten Wunden etc. eine Zerstörung roter Blutkörperchen stattgefunden hätte. Die Versuche Gottsteins sind nicht gerade zahlreich und namentlich die letzteren deswegen nicht sehr geschickt angestellt, weil gar nicht nachgewiesen ist, dass bei dem normalen Meerschweinchen dieselben Mikroben in die Wunde eindrangen, wie bei den anämischen. Nur dann, wenn sämtliche drei Tiere mit denselben Mikroorganismen infiziert worden wären, hätten die Versuche einen sicheren Beweis gebracht; so können sie nicht mehr beweisen, wie die oft wiederholte Beobachtung, dass unter Individuen, die scheinbar der gleichen Schädlichkeit ausgesetzt sind, nicht alle erkranken. Vor allem aber rechtfertigen diese, keineswegs völlig einwandsfreien Versuche, nicht den Schluss, dass auch beim Menschen die notwendige Vorbedingung zur Entstehung eine Septikämie in dem Untergang roter Blutkörperchen zu suchen sei. Freilich sprechen nicht wenig Beobachtungen dafür, dass die Entstehung von Septikämien durch Resorption von Toxinen begünstigt werden kann, aber dass die Zerstörung roter Blutkörperchen eine notwendige Vorbedingung dafür ist, kann doch durch 2 Versuche nicht bewiesen werden. Die Versuche von Mya und Sanarelli lehren, dass in der That eine Zerstörung roter Blutkörperchen den Eintritt einer Milzbrandinfektion begünstigen kann. Sie wählten als Blutgift Acetylphenylhydrazin und stellten stets durch den Fleischl'schen Hämometer die Grade der Anämie fest. Bei Tauben und Ratten, deren bedeutende Widerstandsfähigkeit gegen Milzbrand durch Vorversuche festgestellt war, liess sich folgendes nachweisen. Von Tauben, die erst durch Acetylphenylhydrazin anämisch gemacht und dann mit Milzbrand geimpft waren, starben 5 in einer Zeit von 20—36 Stunden an typischem Milzbrand; von 6 Ratten, die in gleicher Weise behandelt waren, 4 in einer Zeit von 24 Stunden bis 3 Tagen. Dagegen war bei Hunden die Zerstörung von roten Blutkörperchen ohne Einfluss auf die Milzbrandinfektion, ebensowenig gelang

es Meerschweinchen durch Anämie empfänglich für die Pneumokokkeninfektion zu machen, etwas besser waren die Ergebnisse mit Pneumoniekokkeninfektion bei Ratten; aber sie sind deswegen wenig zu verwerten, weil das Verhalten von Ratten gegen die Infektion mit Pneumoniekokken sehr verschieden ist. Die Versuche von Mya und Sanarelli sind insofern beweisend, als sie unter allen Umständen zeigen, dass anämisch gemachte Tauben und Ratten ausserordentlich viel rascher an Milzbrand sterben, wie normale Tiere. Man wird daher durchaus zugeben müssen, dass die Anämie in der That in der Regel imstande ist, die relative Immunität gegen Milzbrand völlig zu beseitigen; dagegen ist sie nicht imstande, den Verlauf einer Pneumoniekokkeninfektion wesentlich zu beeinflussen. Ob freilich nur die Zerstörung der roten Blutkörperchen die Ursache hiervon ist oder ob auch die allgemeinen von der Vergiftung herrührenden Ernährungsstörungen Schuld haben, ist noch kaum zu entscheiden. Die Ergebnisse der Arbeit, welche von Mya und Sanarelli dahin zusammengefasst werden, dass bei einem relativen Grad von Immunität die Globularzerstörung prädisponierend wirken kann, während das bei stärkeren Graden von Immunität nicht der Fall ist, sprechen für unsere oben entwickelte Auffassung, dass namentlich bei solchen Krankheiten die Oligocythämie verhängnisvoll wirken muss, wo durch die pathogenen Mikroben an und für sich rote Blutkörperchen vernichtet werden. Während wir bei diesen Versuchen doch immer noch mit einer Reihe von unbekannten Faktoren rechnen, können wir in den Untersuchungen von Leo (27) die prädisponierenden Momente auch nach der chemischen Seite genauer bestimmen. Leo untersuchte nämlich, welchen Einfluss die Erzeugung eines künstlichen Diabetes auf die natürliche Immunität bestimmter Tiere ausübt. Er erzeugte zunächst durch Phloridzinfütterung bei weissen Ratten und Mäusen Diabetes und prüfte dann ihr Verhalten gegen verschiedene Infektionskrankheiten, während zugleich normal gefütterte Tiere der gleichen Infektion unterworfen wurden. Versuche mit Tuberkelbazillenimpfung an weissen Mäusen hatten kein klares Ergebnis, weil die Tiere schon nach 14 Tagen infolge der Phloridzinfütterung starben. Dagegen gingen diabetisch gemachte Ratten an Milzbrand zu Grunde und von 49 diabetischen Mäusen, die mit Rotzbazillen geimpft waren, starben 47 an Rotz; und zwar zeigten sich die Rotzeruptionen vornehmlich an der Leberoberfläche, von wo auch Rotzbazillen in Reinkultur gewonnen werden konnten. Leo lässt es zwar unentschieden, ob der im Körper gebildete Zucker oder sonstige Wirkungen des Phloridzins die Aufhebung der Immunität bewirken und in der That muss das auch namentlich für das Verhalten der Ratten bei der Milzbrandinfektion zugegeben werden; beim Rotz ist es dagegen wahrscheinlich, dass der im Körper gebildete Zucker das Wachstum

der Bazillen begünstigt, weil Rotzbazillen auf zuckerhaltigen Nährböden beträchtlich besser gedeihen, wie auf zuckerfreien. Dass aber auch dann, wenn den Mikroorganismen zuckerhaltige Nährböden nicht besonders zusagen, der Zuckergehalt prädisponierend wirken kann, zeigen die Versuche von Bujwid (7). Von der Beobachtung ausgehend, dass bei Diabetikern häufiger Eiterungen auftreten, wie bei normalen Individuen, prüfte er zunächst das Wachtum der eitererregenden Staphylokokken auf zuckerhaltigen Nährböden. Dabei ergab sich, dass das Wachstum auf Nährböden mit 5 % Traubenzuckergehalt schlechter ist, wie auf zuckerfreien. Dagegen zeigte sich, dass wenn man Traubenzucker Kaninchen in die Blutbahn spritzt, weit geringere Mengen von Staphylokokken bereits Eiterung hervorbringen können, wie im normalen Tiere; ferner entstand in den Geweben stets eine ausgedehnte Eiterung, wenn man Staphylokokken in Traubenzuckerlösungen einspritzte, während Traubenzuckerlösungen allein nicht imstande waren, Eiterung zu erregen. Wurde endlich eine Traubenzuckerlösung in die Blutbahn und Staphylokokken unter die Haut gespritzt, so bildete sich lokale Hautgangrän aus, die an die Geschwüre der Diabetiker erinnerte. Bujwid nimmt daher an, dass Traubenzucker imstande ist, die natürliche Widerstandsfähigkeit der Gewebe herabzusetzen. Diese Versuche sind in der That einigermafsen geeignet, die Thatsachen zu erklären, dass Diabetiker eine so grosse Neigung zu Eiterungen, Nekrose und bekanntlich auch zur Entwickelung der Tuberkulose zeigen. Man würde diese Erscheinung nach zwei Richtungen hin erklären können: 1. dadurch, dass durch den Zuckergehalt der Gewebe die Ernährungsbedingungen für die Mikroorganismen verbessert, 2. dadurch, dass durch den Zuckergehalt des Blutes die natürlichen Widerstände der Zellen herabgesetzt werden. Die erste Möglichkeit scheint hauptsächlich in Betracht zu kommen bei der Tuberkulose, da Tuberkelbazillen in zuckerhaltigen (namentlich flüssigen) Nährböden nach den Untersuchungen von Nenki und Hammerschlag bedeutend besser gedeihen, wie in zuckerfreien. Doch kann selbstverständlich die zweite Möglichkeit — eben die Herabsetzung der Stoffwechselenergie — auch daneben eine Rolle spielen. Die zweite Möglickeit scheint mehr für die Eiterungen in Betracht zu kommen. Dass in der That eiterige Affektionen bei diabetischen Tieren viel häufiger sind, wie bei normalen, dafür sprechen — mehr noch als die Beobachtungen am Menschen — die Erfahrungen zahlreicher Experimentatoren an Hunden. Während alle Arten von Eiterungen bei Hunden für gewöhnlich äusserst selten sind — im Gegensatz zum Menschen — treten bei solchen Hunden, die man durch Pankreasexstirpation diabetisch gemacht hat, ganz ausserordentlich häufig Eiterungen auf, wie besonders die Versuche von Minkowski, Hédon und vielen anderen gezeigt haben. Wir würden also

auch die Wirkung dieser Allgemeinerkrankung als eine unter Umständen prädisponierende anzusehen haben und sie teils durch eine positive Verbesserung des Nährbodens für die Mikroben, teils durch die Verminderung der Stoffwechselenergie der Zellen erklären. Ob auch Störungen in der allgemeinen Resorptionsfähigkeit des Körpers als prädisponierende Momente wirken können, ist vor der Hand eine noch sehr umstrittene Frage. Grawitz und de Bary (19) haben bekanntlich die Auffassung vertreten, dass die eitererregenden Mikroben nur dann imstande sind Eiterung zu erregen, wenn entweder die normale Resorptionsfähigkeit der Gewebe geschädigt ist oder durch bestimmte chemische Agentien den Eitererregern der Boden zur Wucherung geebnet ist. Sowohl bei Hunden wie Kaninchen können Eiterkokken vom normalen Gewebe in wahrhaft ungeheueren Mengen reaktionslos resorbiert werden; Eiterung tritt nur dann ein, wenn der Boden für die Mikroben vorbereitet ist, wie das Ammoniak, Crotonöl und vor allem die Stoffwechselprodukte der Staphylokokken selbst zu thun vermögen. Grawitz geht deswegen so weit anzunehmen, dass die Kokken zwar imstande sind die Eiterung zu steigern, weiter zu unterhalten und auszubreiten, dass sie aber nicht die Eiterungen einzuleiten vermögen; oder doch nur dann, wenn bei genügendem Sauerstoffzutritt zunächst die konzentrierten Pilzgifte gebildet worden sind, welche die Gewebe zur Eiterung vorbereiten. Gegen diese ganze Auffassung hat sich besonders Baumgarten (2, 6) gewendet mit der Begründung, dass die Staphylokokken durchaus nicht die spezifischen Eitererreger bei Kaninchen und Hunden sind, und dass deswegen die an solchen Tieren gewonnenen Erfahrungen nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden dürfen. Man wird diesen Auseinandersetzungen Baumgartens rückhaltlos zustimmen müssen, zumal mannigfache Beobachtungen und Experimente am Menschen zeigen, dass Eiterungen verschiedenster Art durch minimale Mengen von Kokken hervorgerufen werden können, auch ohne dass irgend welche besondere prädisponierende Momente vorhanden sind. Der Unterschied liegt eben, wie Baumgarten ausführlich und treffend ausführt, daran, dass der Mensch für die Eitererreger καί ἐξοχήν ein absolut empfängliches Tier ist, während Hunde und Kaninchen dagegen eine relative Immunität gegen diese Mikroben besitzen. Aber trotzdem besitzen die Versuche ein grosses Interesse, da sie wiederum zeigen, dass bei Tieren mit relativer Immunität erst gewisse Vorbedingungen erfüllt sein müssen, bevor eine Ansiedelung von solchen Organismen möglich ist, die in dem Tierkörper nicht von vornherein die besten Ernährungsbedingungen finden. Und deswegen sind die Versuche auch nicht ganz ohne Wert für die menschliche Pathologie, da auch hier Eitererreger vorkommen, die mehr gelegentlich und ausnahmsweise pathogene Bedeutung besitzen, und weil auch bei

den spezifischen Eitererregern die Eiterung um so sicherer und leichter eintreten wird, wenn noch gewisse prädisponierende Momente erfüllt sind. Und hier scheint allerdings auch beim Menschen eine Störung der normalen Resorptionsfähigkeit, besonders in der Bauchhöhle, von grosser Bedeutung zu sein. Man kann relativ oft die Beobachtung machen, dass ein Ascites im Anschluss an eine Punktion sich in eine fibrinöse eiterige Peritonitis umwandelt. Ich selbst habe mehrere solche zweifellose Fälle beobachtet, wo die Punktion von Chirurgen ersten Ranges unter allen Kautelen ausgeführt war und wo durch die mikroskopische Untersuchung festgestellt werden konnte, dass zunächst nur ein Ascites vorlag. Wenn hier wirklich eine Infektion von aussen stattgefunden hat, so kann doch die Menge der hineingelangten Kokken nur äusserst minimal gewesen sein, viel geringer, wie das bei grossen Laparotomien der Fall sein muss. Es sprechen daher solche Beobachtungen dafür, dass durch eine Beschränkung der Resorptionsfähigkeit auch beim Menschen die Bedingungen für die Vermehrung von Eitererregern wesentlich verbessert werden können.

ad d. Wenden wir uns zu dem Einfluss bestimmter Organe, so wird ja dem Nervensystem ein nicht geringer Einfluss auf Verlauf und Entstehung von Infektionskrankheiten zugeschrieben. Namentlich in der Lehre von der Tuberkulose spielen psychische Depressionen als prädisponierende Momente eine recht umfangreiche Rolle. Die bis jetzt mit Bezug auf diese Frage angestellten Versuche sind aber noch sehr grober Natur. Platania (37) glaubte, dass man die Bedeutung des Nerveneinflusses für Infektionen dadurch ergründen könne, dass man Tieren Substanzen einführte, die die Thätigkeit des Nervensystems herabsetzen und er meinte dann auch die Thatsache erklären zu können, dass während des Schlafes der Organismus für gewisse Infektionen empfänglicher ist. (?) Es wurden zunächst nur Versuche über die Milzbranderkrankung an Fröschen, Tauben und Hunden angestellt; als Nervengifte wurde Kurare, Alkohol und Chloral benutzt. Bei kurarisierten Fröschen erfolgte nach Impfung mit Milzbrandbazillen stets eine Wucherung derselben im Lymphsack, woran sich mitunter noch ein Übergang in die Blutbahn anschloss. Diese Verbreitung und Vermehrung der Bazillen im Blute trat regelmässig ein, wenn noch Chloralinjektionen gemacht wurden. Bei Tauben wurde nur die Wirkung von Chloral geprüft; auch hier zeigte sich eine vermehrte Empfänglichkeit für die Milzbrandinfektion. Sehr eklatant waren auch die Versuche an alten und kräftigen Hunden, bei denen Alkohl und Chloral geprüft wurden. Auch hier unterlagen nicht wenige Tiere der Infektion und besonders die chloralisierten boten regelmässig ein starkes Milzbrandödem dar. Wenn man auch ganz absieht von dem etwas sehr zweifelhaften Werte der

Taubenversuche, so ist doch leicht ersichtlich, dass die Versuche keineswegs mit Sicherheit eine Einwirkung des Zentralnervensystems beweisen. Denn durch die eingeführten Gifte wird nicht nur eine Depression des Zentralnervensystems bewirkt, sondern es werden auch solche Veränderungen in der Zirkulation und im gesamten Stoffwechsel der Gewebe hervorgebracht, dass sich gar nicht beurteilen lässt, durch welche Veränderungen die Milzbrandinfektion bei den an und für sich widerstandsfähigen Tieren begünstigt wird. Dasselbe gilt von den Versuchen von Klein und Coxwell (23), welche Frösche und Ratten mit einer Chloroformäthermischung narkotisierten und dann mit Milzbrand impften. Die Narkose dauerte stets nur wenige Minuten; in der ersten Versuchsreihe, 2 Frösche und 3 Ratten, wurde die Milzbrandimpfung während der Narkose vorgenommen; die Tiere starben ausnahmslos innerhalb 48—60 Stunden an typischem Milzbrand. In einer zweiten Versuchsreihe wurden 4 Ratten erst mit Milzbrandsporen geimpft und dann nach $^1/_2$, 1, 2 und 4 Stunden die Narkose vorgenommen; auch hier starben die Tiere an Milzbrand, aber erst nach 5 bezw. 8, 14 und 24 Tagen. Endlich wurde in einer dritten Versuchsreihe 4 Ratten $^1/_2$, 1, 2 und 4 Stunden nach der Narkose mit Milzbrand geimpft; hier trat nur noch bei dem ersten Tiere — Impfung $^1/_2$ Stunde nach der Narkose — Tod an Milzbrand ein. Anderen pathogenen Organismen gegenüber (Diphtheriebazillen, Bazillen der Hühnerenteritis, des malignen Ödems etc.) konnte weder bei Mäusen und Ratten, noch bei Tauben irgend ein Einfluss der Narkose nachgewiesen werden. Die Versuchsergebnisse, welche auch nach Ansicht der Verfasser dafür sprechen, dass die Narkose chemische Veränderungen des Blutes und der Gewebe verursacht, sind in der That überraschend; besonders auffallend sind die Thatsachen, dass einerseits schon nach einer Stunde die alterierende Wirkung der Narkose aufhört und andererseits eine kurz dauernde Narkose doch genügt, um die Immunität der betreffenden Tiere völlig aufzuheben. Es ist durchaus unverständlich, weswegen die die Immunität der Tiere bedingenden Kräfte nicht in Aktion treten, wenn bereits nach weniger wie einer Stunde die Wirkung der Narkose verflogen ist. Die Vermehrung der Bazillen innerhalb der ersten Stunde nach der subkutanen Impfung ist selbst bei den empfänglichsten Tieren ganz minimal, ja bei Meerschweinchen kommt es vor, dass Sporen nach einer Stunde überhaupt noch nicht zu Bazillen ausgewachsen sind. Hier besteht also ein Widerspruch, der zunächst nicht aufgeklärt werden kann, zumal genauere Angaben über die Vermehrung der Bazillen bei den narkotisierten Tieren nicht vorliegen. — Hierher gehören auch vielleicht die Beobachtungen von Lanz (26). Derselbe beobachtete in der chirurgischen Klinik von Kocher wie von 8 wegen Struma operierten Patienten 5 an Pneumonie erkrankten,

obgleich der Wundverlauf völlig tadellos war. Die Infektion ging wahrscheinlich aus von einer Patientin, welche an einer durch den Fränkel'schen Diplokokkus hervorgebrachten Strumitis litt. Lanz sucht die grosse Anzahl der Erkrankungen dadurch zu erklären, dass 1. durch die Narkose, 2. durch den operativen Eingriff die Widerstände des Körpers gegen die Mikroben ausgeschaltet wurden. Lediglich die Versuche von Nékam (34) zeigen direkte Beziehungen des Nervensystems zu Infektionsvorgängen. Er stellte seine Versuche in der Weise an, dass er zunächst eine Niere retroperitoneal entnervte und dann entweder unmittelbar oder nach 24 Stunden bis 6 Tagen 1—2 ccm einer virulenten Streptokokkenkultur entweder direkt in beide Nieren oder in die Blutbahn injizierte. Die Nieren wurden zu diesen Versuchen gewählt, weil hier leicht die eine zum Vergleich der anderen dienen konnte; Streptokokken schienen als Infektionserreger besonders geeignet, weil sie bei Hunden keine profusen Eiterungen hervorrufen und selten Pyämie bewirken. Nachdem zunächst festgestellt war, dass die Entnervung einer Niere Sekretions- und Zirkulationsstörungen nach sich zieht, welche zu schweren Veränderungen in der Niere Anlass geben, die aber nach 6—7 Tagen zurückgehen, wurden die Infektionsversuche in der oben geschilderten Weise angestellt. Es zeigte sich nun, dass die normale Niere entweder gesund blieb oder nur geringfügig erkrankte; nur einmal wurde auch in ihr ein Abszess gefunden. Die entnervte und infizierte Niere erkrankt dagegen sehr schwer; die Streptokokken vermehren sich in ausgedehntester Weise und wandeln das Gewebe in Abszesse um; die Eiterzellen nehmen Streptokokken auf und werden durch den Harn ausgeschieden. Ausserdem treten an den Epithelien körnige, fettige, hydropische und hyaline Degeneration auf; und es finden sich ausgebreitete Nekrosen, Blutungen und Verkalkungen. Die Versuche beweisen in der That, dass durch den Fortfall der Innervation und die dadurch veranlasste Zirkulationsstörung, den eingedrungenen Infektionserregern eine bessere Vermehrung ermöglicht ist, oder dass sie wenigstens in der entnervten Niere verderblicher wirken. Es ist bedauerlich, dass in den interessanten Versuchen keine Vergleiche über die Vermehrung der Kokken in der normalen und entnervten Niere angestellt sind. Die schon früher veranstalteten Versuche von Charrin und Ruffer (10) beziehen sich auf die Einwirkung des Nervensystems auf die lokale Entwickelung von Mikroorganismen. Sie durchschnitten bei Meerschweinchen den Nerv. ischiadicus und impften dann kleine Dosen von Kulturen des Bacillus pyocyaneus ein; in 8 Fällen wurde hierdurch die lokale Entwickelung der Bakterien befördert und der Tod rascher herbeigeführt; bei einem Kaninchen ergab es sich, dass nach Vagusdurchschneidung die intratracheale Injektion von 1 ccm Pyocyaneuskultur, die vorher unwirksam gewesen war, zum Tode

führte. Nach der Meinung der Verfasser ist der Einfluss des Nervensystems auf die Infektionen und ihren Verlauf so aufzufassen, dass die Säftemischung direkt von dem Nervensystem beeinflusst wird. »Par son pouvorir trophique, par ses propriétés vaso-motrices, ce système nerveux commande aux humeurs, aux plasmas; il leur imprime une série de modifications.« Wenn auch ein derartiger allgemeiner Einfluss des Nervensystems nicht nachgewiesen ist, so ist es doch wahrscheinlich, dass besonders durch die Gefässnerven ein nicht unbedeutender Einfluss auf den Verlauf lokaler Infektionen ausgeübt werden kann, weil durch Änderungen in der Blutdurchströmung der Gewebe auch das Nährmaterial für die Mikroben verändert werden kann. Wenn event. durch eine Gefässerweiterung die Bakterienvermehrung eine sehr ausgedehnte geworden, so wird selbstverständlich auch die Krankheit eher und bereits bei Anwendung kleiner Dosen zum Tode führen müssen.

Inwieweit die Ausschaltung von Funktionen einzelner Organe einen Einfluss auf den Verlauf von Infektionen haben kann, ist noch wenig untersucht. — A priori kann man annehmen, dass hier sowohl lokale, mehr mechanische, als allgemeine (chemische) Einflüsse in Betracht kommen. Für die lokale Wirkung des Fortfalls einer Organfunktion sprechen die Beobachtungen von Virchow und Hanau über die eiterige Speicheldrüsenentzündung. In der überwiegenden Mehrzahl aller Fälle entstehen diese Entzündungen dadurch, dass bei bereits durch schwere Krankheiten geschwächten Individuen Eitererreger aus der Mundhöhle in die Ausführungsgänge der Speicheldrüse einwandern. Das kann aber nur dann vorkommen, wenn vorher die Speichelsekretion gering geworden ist oder völlig versiegt hat. Und es ist wahrscheinlich, dass derartige Sekretionsstörungen auch bei der Ausbildung der eiterigen Pankreas — und Nierenbeckenentzündungen eine Rolle spielen. — Einen Einfluss allgemeiner Art scheint dagegen die Milz zu besitzen, weil bei deren Erkrankungen schon nach Mosler eine besondere Disposition für gewisse Infektionen eintreten soll. Freilich haben die experimentellen Untersuchungen hierüber auch noch zu keinem übereinstimmenden Ergebnis geführt. v. Kurlow (25), der an Kaninchen experimentierte und eine Reihe von Tieren nach vorhergegangener Milzexstirpation mit Milzbrand-, Hühnercholerabazillen und Erysipelkokken impfte, konnte keinen deutlichen Einfluss der Milzexstirpation nachweisen. Die Resultate waren sehr schwankend und niemals konnte ganz sicher nachgewiesen werden, dass entmilzte Tiere eher der Infektion erlagen, wie normale Tiere. Bardach (1) dagegen, der an Hunden seine Versuche anstellte, glaubt einen Einfluss der Milz sicher konstatieren zu können. Während von 25 normalen Hunden, bei intravenöser Infektion mit Milzbrandbazillen, nur 5 an Milzbrand starben, erlagen von

25 anderen Hunden gleicher Rasse, Grösse und Alters, denen 1—2 Monate vorher die Milz exstirpiert war, 19 der Milzbrandinfektion; die entmilzten Tiere aber, die der Infektion widerstanden hatten, zeigten sich auch nach 6 Monaten ebenso immun, wie normale Tiere. Bei immunisierten Tieren konnte ferner durch Milzexstirpation die Immunität nicht aufgehoben werden. Ich selbst habe einige Versuche über die Frage gemacht, deren Ergebnis nicht gerade für eine besondere Bedeutung der Milz spricht und ich habe dabei bemerkt, dass man untersuchen müsse, ob nicht durch die Exstirpation der Milz die bakterientödtenden Eigenschaften des Blutes verändert würden. Die Versuche Bardachs sind jedenfalls deswegen nicht völlig beweisend, weil es nicht ausgeschlossen ist, dass die Hunde, die nach der Milzexstirpation dem Milzbrand erlagen, schon vorher nicht immun waren. In den Versuchen von mir, wo vor der Milzexstirpation erst die Immunität der Hunde gegen Milzbrand festgestellt war, blieb sie auch nach der Milzexstirpation erhalten. Immerhin ist es möglich, ja wahrscheinlich, dass nach dem Fortfall der Milzfunktion der Organismus weniger widerstandsfähig gegen Infektionen wird und Montuori (31) hat dies dadurch zu erklären versucht, dass er das Aufhören der bakterienfeindlichen Eigenschaften des Blutes nach der Milzexstirpation nachzuweisen suchte. Nachdem zunächst bei Hunden und Kaninchen festgestellt war, wie viel Typhus- und Cholerabazillen das Blut vernichten könne, wurde den Tieren die Milz exstirpiert und nach 2—4 Wochen, sowie nach 2—4 Monaten wiederum das Verhalten des Blutes gegenüber den gleichen Bakterien geprüft. Es ergab sich dabei, dass das Blut der entmilzten Tiere etwa von der 3. Woche an seine bakterienfeindlichen Eigenschaften völlig verlor, dass aber diese Eigenschaften im 2. Monat nach der Exstirpation allmählich wiederkehrten. Wenn man nun auch keineswegs annehmen darf, dass die bakterienvernichtenden Eigenschaften des extravaskulären Blutes in gleicher Weise im zirkulierenden Blute vorhanden sind, so ist doch die Änderung der Eigenschaften nach der Milzexstirpation ein sicherer Beweis dafür, dass die biochemischen Eigenschaften des Blutes verändert sind und es liegt auf der Hand, dass durch solche Änderungen in der That der Verlauf von Infektionen wesentlich beeinflusst werden kann. Versuche, die ich selbst unabhängig von Montuori in Gemeinschaft mit Stabsarzt Dr. Schmick angestellt habe, haben im ganzen ein gleiches Resultat ergeben, wenigstens insofern, dass nach einem Monat die Fähigkeit des Blutes Typhusbazillen zu vernichten, verschwunden war. Aber auffallender Weise gelang es trotzdem nicht, die betreffenden Tiere mit Typhusbazillen zu infizieren, so dass auch hier noch einige Unklarheiten herrschen. Die von Charrin angegebene Thatsache, dass auch nach Exstirpation der Schilddrüse eine grössere Empfänglichkeit der Tiere für Infektionen eintritt, könnte wohl ebenfalls

durch eine Änderung in den biochemischen Leistungen der Zellen beziehungsweise dadurch erklärt werden, dass nach Herausnahme der Schilddrüse Stoffe ins Blut übergehen, die für gewöhnlich nicht darin vorhanden sind. —

ad e. Was den Einfluss des Alters auf den Verlauf von Infektionen anbetrifft, so liegen ja eine Reihe von Beobachtungen an Menschen und Tieren vor, die diesen Einfluss aufs deutlichste zu beweisen scheinen. So ist es sicher gestellt, dass Scharlach, Masern, Windpocken, Keuchhusten nur ganz ausnahmsweise Erwachsene und vielleicht noch seltener Säuglinge befallen, und man hat versucht, diese Thatsache dadurch zu erklären, dass die jugendlichen Gewebe viel weicher und zarter sind, wie die von Erwachsenen. Für die genannten akuten Exantheme lässt sich die seltene Erkrankung Erwachsener aber auch dadurch erklären, dass eine sehr grosse Anzahl Menschen die betreffenden Krankheiten im Kindesalter überstanden und dadurch eine Immunität dagegen erlangten. Die in der That auffallende Immunität, welche Säuglinge gegen viele Infektionskrankheiten, wie Masern, Diphtherie, Cholera asiatica zu haben scheinen, hat mannigfache Erklärungsversuche verursacht. In neuerer Zeit hat Feer (11) auf einen Punkt aufmerksam gemacht, der in der That eingehende Berücksichtigung verdient. Nachdem er zunächst an der Hand der Statistik der Stadt Basel aus den Jahren 1875—91 gezeigt hat, dass im ersten Lebensjahre die Erkrankungen an Scharlach und Diphtherie äusserst selten, an Masern etwas häufiger, aber ebenfalls noch recht selten sind, während Keuchhusten doch schon viel häufiger auftritt, weist er darauf hin, dass Masern und Keuchhusten Krankheiten sind, deren Erreger durch die Luftwege übertragen werden, während dies bei Diphtherie nicht der Fall ist und hier wohl erst eine ganz besonders innige Berührung mit den diphtheriebazillenhaltigen Substanzen die Infektion vermittelt. Wenn nun im ersten Lebensjahre Keuchhusten und Masern nicht so ganz selten auftreten, so liegt das daran, dass diese flüchtigen Kontagien durch die Luft übertragen werden können und somit auch Gelegenheit haben, in den kindlichen Körper einzudringen. Wenn dagegen eine Infektion mit Diphtherie so ausserordentlich selten ist, so liegt das nicht an einer besonderen Widerstandsfähigkeit des kindlichen Körpers, sondern an dem Mangel an Infektionsgelegenheit, hervorgehend aus dem Fehlen des Greif- und Fortbewegungsvermögens und aus der Isoliertheit im Säuglingsalter. Da die Diphtherie wohl ganz besonders durch Schmutz und Staub übertragen wird und hauptsächlich vom Munde aus entsteht, — dadurch, dass die Kinder die beschmutzten Finger in den Mund stecken — so ist es natürlich, dass die Kinder so lange geschützt

sind, als sie wenig Gelegenheit haben, mit dem Schmutz in Berührung zu kommen. Und es ist für diese Auffassung wichtig, dass die seltenen Fälle von Diphtherie im Säuglingsalter vorwiegend Nasendiphtherie sind, wo die Infektion durch schmutzige Nastücher, Betten etc. stattfindet. Sobald dagegen die Kinder anfangen sich kriechend und gehend fortzubewegen, haben sie besonders viel Gelegenheit mit Staub und Schmutz in Berührung zu kommen und nun wächst sofort die Anzahl der Erkrankungen um das 3 fache und mehr. — Auch in der experimentellen Pathologie besitzen wir ein Beispiel, das in der That zeigt, dass bei jugendlichen Tieren eine Infektionskrankheit leichter haften kann, wie bei älteren. Es ist der von Löffler erbrachte Nachweis, dass man junge Meerschweinchen von der unverletzten Vagina aus mit Diphtheriebazillen infizieren kann, während dies bei älteren Tieren nicht gelingt, was vermutlich auf die grössere Dichtigkeit des Epithelbelags zurückzuführen ist. Die im übrigen sehr zahlreichen Angaben, dass bei vielen Krankheiten besonders, beim Milzbrand, die jüngeren Tiere leichter erliegen wie ältere, bedürfen noch eingehenderer Prüfung. Schon Koch hat die Behauptung aufgestellt, dass junge Hunde leichter mit Milzbrand zu infizieren sind als erwachsene, und ein gleiches ist von Czaplewski für den Milzbrand der Tauben, von Müller (32) für den Milzbrand der Ratten behauptet worden. Trotzdem ist es fraglich, ob es sich wirklich so verhält, weil ja gerade bei diesen Tieren die individuelle Empfänglichkeit so ausserordentlich verschieden ist und selbst dann, wenn relativ mehr junge Tiere der gleichen Rasse an der betreffenden Krankheit sterben, noch nicht bewiesen ist, dass sie nicht auch als erwachsene Individuen erlegen wären. Vorläufig ist es noch nicht bewiesen, dass die Jungen von immunen erwachsenen Tieren der Milzbrandinfektion erliegen, im Gegenteil habe ich in mehreren Fällen, wo ich Gelegenheit hatte, trächtige Hündinnen auf ihre Immunität gegen Milzbrand zu prüfen, später die Jungen genau ebenso unempfänglich gefunden, wie die Mutter. Und das ist in der That auch verständlich, nachdem wir durch die Untersuchungen von Ehrlich wissen, dass die immunisierenden Substanzen durch die Muttermilch übertragen werden können. Dass junge Individuen häufig einer Infektionskrankheit leichter erliegen wie erwachsene, ist wohl nicht zu bestreiten, beweist aber noch nicht, dass der Infektionsstoff auch leichter haftet. Der Grund hierfür kann sein, dass die von den Mikroben produzierten Gifte schon in geringerer Dosis lebenswichtige Zentren schädigen. — Nach alledem scheint es, dass eine besondere Altersdisposition für Infektionskrankheiten gar nicht oder in nur sehr geringem Umfange anerkannt werden darf und nur bei einer Krankheit scheint sie in weiterem Umfange zu bestehen. Das ist bei der akuten Osteomyelitis, wo vermutlich durch die

besonders üppige Vaskularisation des jungen Knochens für die Mikroorganismen reichlicheres Nährmaterial herangeschafft wird. —

In 2. Linie kommen, wie oben angeführt, als prädisponierende Momente Änderungen des lokalen Chemismus und der physikalischen Struktur der Gewebe in Betracht. Und zwar handelt es sich hier um Momente, die zeitlichen Schwankungen unterworfen sind und deswegen für die Erklärung der zeitlichen Disposition verwendet werden können. Für eine Anzahl von Fällen besitzen wir hier in der That sehr beweisende Beobachtungen, die auch von neuem zeigen, dass die Dispositon der Organe und des Gesamtkörpers gerade bei solchen Tieren eine grosse Rolle spielen, die sich bei einer Krankheit als relativ immun verhalten. Ein besonders gutes Beispiel bietet hier die Cholera asiatica, die eine äusserst verheerende Krankheit ist, obgleich doch ein nicht geringer Bruchteil der Menschen von vornherein immun gegen sie ist. Koch hat schon darauf aufmerksam gemacht, dass bei völlig normalem Verhalten des Magens eine Infektion mit Cholerabazillen nicht leicht eintreten kann, da der normale Magensaft in Folge seines Gehaltes an Salzsäure die Cholerabazillen rasch vernichtet. Es kann daher eine Infektion nur dann stattfinden, wenn der Magensaft schwach sauer, neutral oder gar alkalisch reagiert, was im nüchternen Zustand oder unter pathologischen Verhältnissen der Fall ist; auch ist es denkbar, dass durch Einführung grosser Mengen von Choleravibrionen mit ihren Toxinen sofort die Thätigkeit der Magendrüsen gestört und dadurch ebenfalls die normalen Schutzvorrichtungen zerstört werden. Frank (25) hat ferner die Meinung ausgesprochen, dass die verhältnismässig grosse Empfänglichkeit der Ratten für den Fütterungsmilzbrand darauf beruht, dass ein grosser Teil des Rattenmagens mit Plattenepithel ausgekleidet ist und deshalb nicht in genügender Weise Salzsäure produzieren kann. Freilich genügt diese Thatsache nicht, um zu erklären, warum Mäuse gegen den Fütterungsmilzbrand so sehr resistent sind; denn ihr Magen zeigt den gleichen Bau, wie der der Ratten. In gleicher Weise kann auch noch für andere Organismen (z. B. sporenfreie Milzbrandbazillen) festgestellt werden, dass eine intestinalę Infektion durch sie nur dann eintreten kann, wenn die normale Salzsäureproduktion des Magens gestört ist. — Weiter spielt die Störung des normalen Chemismus bestimmter Organe bei dem Zustandekommen der eiterigen Speicheldrüsen — und Gallengangsaffektionen eine Rolle. Hanau, wie bereits oben erwähnt, hat für die eiterigen Speicheldrüsenentzündungen den Nachweis erbracht, dass sie für gewöhnlich nicht auf metastatischem Wege, sondern durch Einwanderung von Mikroben aus der Mundhöhle in die Ausführungsgänge der Drüsen entstehen, dabei aber darauf aufmerksam gemacht, dass namentlich unbe-

wegliche Organismen dazu nur im Stande sind, wenn vorher die Sekretion der Drüse auf ein Minimum reduziert ist. Deswegen finden sich diese Affektionen auch hauptsächlich bei Schwerkranken als sekundäre Infektionen. Ebenso lehrt sowohl die anatomische Beobachtung wie der Tierversuch, dass die eiterigen Entzündungen der Gallenwege vom Darme aus nur entstehen, wenn eine Stauung in den Gallenwegen vorausgegangen ist. Und selbst bewegliche Bakterien, wie Bacterium coli commune, können nicht in die Gallenwege eindringen, so lange noch normale Galle secerniert wird, wie die Versuche von Janowski und Dmochowski[1]) zeigen. Und auch bei der eiterigen und tuberkulösen Pyelonephritis und Pyelitis ist zum mindesten eine Störung in der Urinsekretion ein sehr begünstigendes Moment, wenn auch wohl nicht conditio sine qua non. Sehen wir doch das Eintreten solcher Entzündungen mit am häufigsten bei Anwesenheit von Fremdkörpern (Steinen etc.), wodurch die Urinsekretion beschränkt wird. Auch entzündliche Affektionen, namentlich akuter Natur, können den Verlauf von Infektionen beeinflussen, und auch hier handelt es sich dann um Änderungen des lokalen Chemismus und der physikalischen Struktur der Gewebe. Ich habe speziell für die Milzbranderkrankung der Kaninchen diesbezügliche Versuche angestellt (29) und es ergab sich im grossen und ganzen, dass im entzündlich infiltrierten Gewebe die Bazillen üppiger wuchern und auch rascher in die Zirkulation übergehen. Die Versuche wurden in der Weise angestellt, dass zunächst durch 6—8 Minuten langes Eintauchen in Wasser von 50° C. am Kaninchenohr eine Entzündung erzeugt und dann nach verhiedenen Zeiten (15—48 Stunden) in das entzündete Ohr Milzbrandsporen eingebracht wurden. Ausnahmslos, besonders aber dann, wenn im Stadium des entzündlichen Ödems die Impfung vorgenommen wurde, war die lokale Wucherung der Bazillen eine geradezu ungeheuerliche; sie waren mit Vorliebe um die Entzündungsherde gruppiert, während die stark erweiterten Lymphräume frei blieben. Der Tod der Tiere trat verhältnismässig früher ein, als es sonst bei Kaninchen der Fall ist, nach 22—46 Stunden; und auch hier waren Beziehungen zu dem Grade der Entzündung vorhanden; je frischer die Entzündung, um so früher erfolgte der Tod; war dagegen die Entzündung bereits sehr stark, so konnte eher eine geringe Verlangsamung der Krankheit festgestellt werden. Die Erklärung dieser Versuchsergebnisse erscheint vom Standpunkt einer lokal-chemischen und mechanischen Wirkung leicht. In dem im Stadium des entzündlichen Ödems befindlichen, von reichlicher Lymphe durchspülten Gewebe, finden die Milzbrandbazillen einen geradezu ausgezeichneten Nähr-

---

1) Dmochowski und Janowski, Zwei Fälle von eiieriger Entzündung der Gallengänge, hervorgerufen durch Bakterium coli commune. Centralbl. f. allgem. Pathologie, Bd. V, S. 153.

boden; sobald sie nun in die Lymphspalten eingedrungen sind, werden sie von dem stark beschleunigten Lymphstrom — er ist nach den Untersuchungen Jankowskis und Sotnitschewskis bei der Entzündung stets stark beschleunigt — in grösseren Mengen weggerissen und somit viel schneller als gewöhnlich in den Blutkreislauf transportiert. Je mehr mit der Ausbildung der Entzündung die Schnelligkeit des Lymphstromes abnimmt, je mehr durch Verstopfung der Bindegewebsspalten mit Leukocyten Hindernisse für die Verbreitung eingeschaltet werden, um so langsamer tritt der Übergang der Bazillen ins Blut ein und so kann schliesslich sogar der Tod sich später als gewöhnlich einstellen. Bei in gleicher Weise angestellten Versuchen, wo zunächst aseptische Eiterung oder Nekrose erzeugt war, ergab sich, dass diese Prozesse die lokale Vermehrung der Bazillen und somit den ganzen Krankheitsverlauf verzögern oder sogar verhindern können. In ähnlicher Weise hatte schon früher K. Huber (22) gezeigt, dass die Eiterung dem Gedeihen der Milzbrandbazillen nicht günstig ist. Erzeugte er zunächst durch Krotonöl Entzündung und Eiterung am Kaninchenohr und impfte die Tiere dann in der Schwanzgegend subkutan, so konnte er während des Stadiums der ausgesprochenen Eiterung innerhalb des Ohres keine Milzbrandbazillen nachweisen, während im Stadium des entzündlichen Ödems und besonders der Granulationsgewebsbildung eine massige Proliferation der Bazillen in allen Teilen des Zirkulationssystemes endeckt wurde. Diese Erscheinungen sind zum Teil hier mechanisch zu erklären, zum Teil aber auch wieder durch eine Änderung des lokalen Chemismus; denn wenn in den Gefässen des eiternden Ohres Milzbrandbazillen nicht gefunden werden, so kann das nicht an der Stromverlangsamung gelegen haben, sondern wird bedingt sein durch die Abweichung von der normalen Gas- und Säftemischung, die in dem Eiterherde platzgreift und sich sicherlich dann auch dem durch dieses Gewebe strömenden Blute mitteilen muss. — Huber sieht in seinen Versuchen einen Beweis für die Bedeutung der Gewebdispositon, des Locus minoris resistentiae.

So reichlich auch gerade über diesen von alters her viel umstrittenen Punkt Erfahrungen gesammelt sind, so ist es doch noch nicht gelungen eine völlige Klärung der Anschauungen zu erzielen. Die tägliche Beobachtung drängt ja stets von neuem zu der Annahme eines derartigen »locus minoris resistentiae«; denn man kann zu oft beobachten, wie gerade geringe Abweichungen des gesunden Verhaltens sich an einem alten Schaden zuerst bemerklich machen. Die experimentelle Forschung hat aber hier bis jetzt vielfach im Stich gelassen. Zwar haben die Versuche zur Erzeugung eiteriger Osteomyclitis gezeigt, dass in der That durch Anlegung eines Knochenbruchs die Ansiedelung der Eitererreger begünstigt werden kann.

Rosenbach,[1]) F. Krause[2]) u. a. haben Kaninchen Knochenbrüche angelegt und ihnen dann Reinkulturen von Staphyloc. pyogen. aureus in die Blutbahn gespritzt; es entstanden dann um die Frakturstelle herum Abszesse, die meistens die Kokken in grossen Mengen enthielten und auch Rinne (40) hat, wenn auch nicht ausnahmslos, ähnliche Resultate erhalten. Orth und Wyssokowitsch haben ferner bewiesen, dass bei Kaninchen eine Endokarditis durch Mikroben nur dann zu erzeugen ist, wenn vorher eine Schädigung der Herzklappen bewirkt war, oder wenn wenigstens, wie Ribbert es gethan hatte, in anderer Weise die lokale Ansiedelung grosser Mengen von Mikroben erleichtert wurde. Auch Waterhouse (45) hat eine Reihe von Versuchen über die Bedeutung des locus minoris resistentiae angestellt. Zunächst stellte er fest, dass einfache, gut vernähte Schnittwunden des Peritoneum keinen Locus minoris resistentiae darstellen, denn die nach Anlegung solcher Wunden in die Blutbahn eingespritzten Kokken brachten keine Erkrankung hervor. Anders verhielten sich jedoch unvernähte Wunden des Peritoneum und besonders auch Darmwunden. Wurde einem Kaninchen ein Darmstück reseziert, dann gründlich vernäht und nach kurzer Zeit Kulturen vom Staphyloc. pyogen. aur. eingespritzt, so kam es stets zu eiteriger Peritonitis. Ebenso prädisponierend wirkten die durch Terpentinpinselungen hervorgerufenen Entzündungen; wurde eine Darmschlinge mit Terpentin bepinselt und dann ca. einer Stunde später Eiterkokken in die Blutbahn eingeführt, so entstand stets Peritonitis, die in evidentester Weise von der bepinselten Stelle ausgegangen war. Ebenso erwies sich Flüssigkeitsansammlung als prädisponierend; bei Katzen, die an Ascites litten, wurde durch Einführung geringer Mengen von Staphylokokken prompt Peritonitis hervorgerufen. Hier handelt es sich dann wohl um 3 Faktoren, welche die Prädispoition erklären können: 1. Ist die dünne Ascitesflüssigkeit ein gutes Nährsubstrat für viele Mikroben; 2. wirkt die verminderte Resorption begünstigend; 3. ist auch die allgemeine Gewebsstörung am Bauchfell, insbesondere an seinem Epithelbelag als begünstigender Faktor anzusehen. Noch andere Versuche zeigten ebenfalls die Bedeutung lokaler Gewebsveränderungen. Unterband Waterhouse den Darm auf sterilisiertem Kork zur Anlegung einer eingeklemmten Hernie und spritzte dann 2—5 Stunden später verhältnismässig geringe Mengen von Staphylo- oder Streptokokken in die Blutbahn ein, so kam es schon bald nach 24—32 Stunden zur Ausbildung eiteriger Peritonitis, die sonst an und für sich nicht eingetreten wäre. Auch Kocher (24) schreibt dem Locus min. resist. eine grösseere Bedeutung zu. Er beobachtete, dass es

[1]) Deutsch. Zeitschr. f. Chirurgie, Mikroorganismen und der Wundkrankheiten S. 56.
[2]) Fortschr. d. Med. 1884.

namentlich im Anschluss an Infektionskrankheiten, wie Typhus und septische Endometritis, aber auch einfachen akuten Magendarmkatarrhen zur Ausbildung eiteriger Strumitiden kam. Auffallend war dabei, dass diese Sekundäraffektion erst in den späteren Stadien der Primärkrankheit oder gar erst nach vollständigem Ablauf derselben eintrat. Nun entwickelt sich eine eiterige Strumitis, wohl nie ohne Mitwirkung von Bakterien, die von aussen in den Körper eindringen. Da Kocher in 5 Fällen neben Eiterung noch faulige Zersetzung mit Gasentwickelung beobachtete, so ist er geneigt, alle Arten von Fäulniserregern, welche besonders vom Magendarmkanal aus in die Blutbahn eindringen können, für die Erreger der Strumaerkrankung zu halten. Aber die klinische Beobachtung weist darauf hin, dass die Mikroben nicht allein oder wenigstens nicht immer allein genügen, um die Eiterung in der hyperplastischen Schilddrüse zu erzeugen. Denn regelmässig lassen sich durch die Anamnese äussere Ursachen, wie Quetschungen, Erdrosselungsversuche, Stoss, Überanstrengung durch Heben einer Last etc. als veranlassende Momente nachweisen. Diese Momente schaffen eine lokale Disposition, d. h. durch die anatomischen Veränderungen des Gewebes werden die Bedingungen für die Ansiedelung von Mikroben verbessert. Thrombosen, Blutergüsse, regressive Veränderungen, wie Verfettungen, besonders aber Nekrosen bilden in einem Kropf eine Disposition zur Entzündung. Im ziemlich scharfen Gegensatz zu diesen Anschauungen stehen die Ergebnisse der sehr sorgfältigen und eingehenden Arbeit Rinnes (40). Rinne ist nicht geneigt den lokalen Veränderungen eine grössere Bedeutung zuzuschreiben. Gerade aus den Untersuchungen Kochers und eigenen Beobachtungen entnimmt er, dass es auf die Widerstandskraft der Gewebszellen ankommt, und dass erst dann wenn der Gesamtorganismus seine normale Widerstandskraft eingebüsst hat, die Zeit für die sekundären Eiterungen gekommen ist. Seine Versuchsreihen waren folgendermafsen: 1. Wurden bei Hunden durch Einlegen von Wollfäden Entzündungsherde im Unterhautzellgewebe, in der Bauchhöhle und dem Kniegelenke angelegt, zugleich aber auch durch Einbringung sterilisierter Kautschukstückchen Lungenemboli erzeugt. Nach einiger Zeit, ca. 72 Stunden später, wurden wiederholt mehrere Spritzen einer trüben Aufschwemmung von Staphyloc. pyog. aureus oder auch von Streptokokken mit ihren Ptomaïnen in die Bauchhöhle eingespritzt; mitunter wurde auch noch mit einem Holzstück ein Schlag gegen die Tibia geführt, um so noch einen weiteren Locus min. resist. zu schaffen. Das Resultat dieser und ähnlicher Versuche war, dass die lokalen entzündlichen Herde — auch solche, welche durch Kadaverin oder Produkte der Eitermikroben hervorgebracht waren — von den intraperitoneal oder intravenös eingeführten Eiterorganismen nicht infiziert wurden. Wohl aber zeigte es sich bei

Anstellung ähnlicher Versuche, wo zugleich noch sterilisierte Fäulnissjauche intraperitoneal oder intravenös eingeführt wurde, dass sämtliche offene Wunden verjauchten, dass aber in dem missfarbigen Eiter niemals die mit der Jauche injizierten Eiterorganismen, aber viele Fäulniskeime gefunden wurden. Rinne schliesst hieraus, dass durch die Resorption von reichlichen chemischen Fäulnissubstanzen alle offenen Wunden, die sonst ohne Störung zu heilen pflegen, derart verändert wurden, dass sie den Fäulniskeimen der Luft das Eindringen und Wachsen gestatteten. Er glaubt, dass in diesem Sinne auch die Versuche von Kocher[1]) zu deuten sind über die Entstehung der eiterigen Osteomyelitis. Kocher bohrte zunächst den Knochen an, injizierte Liq. ammon. caust. und fütterte die Tiere, wenn die anfängliche Entzündung abgelaufen war und die Wunden gut granulierten, mit Faulflüssigkeit. Nach einiger Zeit trat dann eine Verschlechterung der Wunden ein und die Sektion erwies das Vorhandensein von eiteriger oder jauchiger Osteomyelitis. Da die Wunden noch nicht ganz, sondern eben nur »fast« verheilt waren, konnten sie, ebenso wie in den Versuchen von Rinne durch die Bakterien der Luft infiziert werden. In zweiter Linie suchte Rinne solche Fälle zu erklären, wo Entzündungen an Stellen wieder aufflackern, die früher Sitz einer Entzündung gewesen sind. Unter Anführung einer Reihe zum Teil selbst beobachteter Fälle, giebt er die Erklärung dahin, dass es sich in solchen Fällen nicht um eine Neuinfektion handelt, sondern dass die Mikroorganismen jahrelang an Ort und Stelle ein latentes Dasein geführt haben, bis sie durch bestimmte prädisponierende Momente wieder aufgerüttelt werden und er führt in Anknüpfung an einen bestimmten Fall aus, dass sie z. B, durch Muskelanstrengung und die damit verbundene Verstärkung des Lymphstromes zu neuer Aktion angeregt werden könnten. Die hieran anschliessenden Versuche bestanden darin, dass zunächst Wollfäden und Glaskugeln — sterilisiert oder mit pyogenen Organismen durchtränkt — Kaninchen und Hunden eingeführt und zur Einheilung gebracht und dann 9—10 Monate später grosse Quantitäten von Staphylokokken in die Bauchhöhle injiziert wurden; ausserdem wurden die Tiere auch noch durch Fütterung oder Einspritzung von Faulflüssigkeiten septisch gemacht. Endlich wurden auch noch vor und während dieser Prozedur die Stellen, an denen die Wollfäden lagen, mehrfach gedrückt, gequetscht und gerieben, in der Erwartung, die frühere Entzündung wieder anzufachen. Aber alle Versuche fielen negativ aus. Ebenso gelang es nicht bei 4 Hunden, welche mit Fäulnisflüssigkeiten und den chemischen Produkten der Eiterkokken vergiftet waren und denen dann

[1]) Zur Ätiologie der akuten Entzündungen. Langenbecks Archiv, Bd. 23.

grosse Massen von Eitererregern einverleibt wurden, durch Kontusionen der Knochen irgendwelche Eiterungen an diesen Stellen zu erzeugen: 3. Wurde noch eine Reihe von Versuchen angestellt, um festzustellen, wie ein Gewebe bei direkter Einführung der Kokken geschädigt sein müsse, um dasselbe zu einer eitererregenden Kokkenansiedelung zu prädisponieren. Auch hier ergaben die meisten Versuche ein negatives Resultat. Selbst wenn mit Eitererregern gefüllte Glaskapseln subkutan eingeheilt, dann zerbrochen und dann nochmals grosse Mengen von Staphylokokken eingespritzt wurden, kam es nie zu Eiterungen; nur wenn mit Eiterorganismen durchtränkte Wollfäden Meerschweinchen und Hunden unter die Haut gebracht und dann nochmals Eiterorganismen nachträglich eingeführt wurden, entstand um die Wollfäden herum eine geringe Eiterung; doch waren die Mikroben selbst in dem Eiter rasch zu Grunde gegangen und meist durch die Kultur nicht mehr nachweisbar. Aus allen diesen Versuchen schliesst Rinne, dass mechanische Gewebsschädigungen keine Prädilektion für die Wucherung von in loco vorhandenen Eitermikroben abgeben, sofern 1. die Schädigung lebhafte Resorptionsthätigkeit im Gewebe erregt, 2. der mechanische Reiz eine üppige Zellwucherung veranlasst. Nur dann kann die mechanische Läsion eine Disposition für die Wucherung der Eitererreger darstellen, wenn durch einen die Gewebe reizenden Fremdkörper den Kokken ein Schlupfwinkel gegeben wird, durch die sie, vor den antiparasitären Eigenschaften der Gewebszellen geschützt, Ptomaïne bilden können, deren sie zur Etablierung des Eiterungsprozesses bedürfen. Immer aber spielen allgemeine Schädlichkeiten eine viel grössere Rolle; die akute Osteomyelitis kommt zustande dadurch, dass das Knochenmark ein Locus minoris resistentiae geworden ist durch eine schwere Allgemeinerkrankung (Typhus, Scharlach, Diphtherie etc.), oder es handelt sich bei der speziellen Lokalisation um ein Aufflackern einer älteren Entzündung, nachdem die primäre Infektionsstelle abgeheilt ist.

Man sieht, dass die Rinne'schen Ansichten sich ganz in dem Gedankengang von Grawitz bewegen, wonach eine Eiterung immer nur zustande kommen kann, wenn die normale Resorptionsthätigkeit des Körpers gestört ist. Man wird nun den Schlüssen Rinnes insoweit zustimmen können, als in der That nicht jede Änderung der physikalischen Struktur und des lokalen Chemismus der Gewebe einen Locus minoris restistentiae bilden. Denn es ist zweifellos auch möglich, dass derartige Änderungen gerade umgekehrt wirken und es ist durchaus nicht ohne weiteres zuzugeben, dass die von Kocher für das Eintreten der eiterigen Strumitis angegebenen prädisponierenden Momente, Thrombose, Blutungen und Nekrose sämtlich gleichwertig sind. Haben doch meine Versuche für den Milzbrand gezeigt, dass zwar Entzündung prädisponierend, Eiterung

und Nekrose aber umgekehrt wirkt. Im Einzelnen aber muss man gegen die Rinne'schen Versuche mannigfache Bedenken erheben. Zunächst liegt die Möglichkeit vor, dass der negative Ausfall der Versuche dadurch zu erklären ist, dass namentlich Hunde, aber auch Kaninchen in der That eine sehr grosse Immunität gegenüber den Eiterkokken besitzen. Und wenn auch hierdurch nicht alle Versuchsergebnisse erklärt werden können, da in einigen Fällen gerade an anderen Stellen auch bei diesen Tieren Eiterungen durch Staphylokokken entstanden, so gestatten doch jedenfalls solche an besonders widerstandsfähigen Tieren gewonnene Resultate keine Übertragung auf die Verhältnisse beim Menschen. Ferner sind aber die Versuche teilweise wenigstens viel zu kompliziert; wenn 1. Faulflüssigkeit eingespritzt wurde, dann Stoffwechselprodukte der Eitererreger und endlich letztere selbst, so ist es gar nicht zu übersehen, inwieweit nicht die eine Wirkung durch die andere aufgehoben werden kann. Endlich muss es zweifelhaft erscheinen, ob nicht doch auch mangelhafte Virulenz der Organismen mit Schuld an den völlig negativen Ergebnissen der Versuche war. In dieser Beziehung sind besonders die Versuche verdächtig, wo bei den durch Faulflüssigkeit septisch gemachten Hunden sämtliche Wunden vereiterten durch Infektion von aussen, während die intravenös eingeführten Kokken vom Blute aus nicht dort eindrangen. Hier ist es doch wahrscheinlich, dass die Infektion von aussen nur deswegen möglich war, weil die Hunde für die in der Luft befindlichen Organismen wenigstens relativ empfänglich waren; zum völligen Beweise seiner Anschauungen hätte Rinne den Nachweis führen müssen, dass dieselben Mikroben, welche von aussen her eine Wundinfektion hervorrufen können, dazu ausser stande sind, wenn sie vom Blute her in die betreffenden Wunden transportiert werden. Umsomehr sind solche Bedenken berechtigt, als andere Experimentatoren zu ganz anderen Ergebnissen gelangt sind. Ausser den bereits angeführten Versuchen von Rosenbach, Orth-Wyssokowitsch, Waterhouse u. a. seien hier noch die von de Wildt (46) erwähnt, weil sie mit denselben Mikroben an dem gleichen Tiere angestellt wurden. Erzeugte er durch Injektion von Terpentinöl in die vordere Augenkammer serös-fibrinöse Iritis und injizierte dann Staphylokokken in die Blutbahn, so wandelte sich 2 mal unter 14 Versuchen das seröse Exudat in ein eiteriges um. Die geringe Anzahl von positiven Resultaten wird hier jedenfalls durch die antiseptische Eigenschaft des Terpentins zu erklären sein. Beweisender sind dagegen Versuche am Kaninchenohr, wo zunächst durch Eintauchen in Wasser von 50° C. eine seröse Entzündung erzeugt und dann der gelbe Traubenkokkus intravenös injiziert wurde; hier kam es regelmässig zu einer Abszedierung des Ohres, die so heftig werden konnte, dass das ganze Ohr vereiterte. Eine Wirkung, die nicht eintrat,

wenn lediglich Staphylokokken injiziert waren und die auch nur an dem entzündeten und nicht dem intakten Ohr beobachtet wurde. Solche Versuchsergebnisse weisen doch darauf hin, dass in den Versuchen Rinnes noch ein besonderer Umstand vorhanden gewesen sein muss, der das Eintreten metastatischer Eiterungen verhinderte. Und um so unbefriedigender sind doch die Erklärungsversuche Rinnes, als sie uns z. B. bei der akuten Osteomyelitis keinen Aufschluss darüber geben, warum die Deponierung der Mikroben nur an einer bestimmten Stelle des Knochenmarks und nicht wo anders stattfand. Es wäre deswegen sehr erwünscht, wenn die Versuche Rinnes mit besonders virulentem Material und an empfänglicheren Tieren wiederholt würden. Jedenfalls beweisen die zahlreichen Beispiele, die wir angeführt haben, 1. dass die Änderungen des lokalen Chemismus und der physikalischen Struktur der Gewebe bei verschiedenen Bakterienerkrankungen prädisponierend wirken können, 2. dass die verschiedenartigen Änderungen nicht untereinander gleichwertig sind und dass mitunter auch derartige Abweichungen vom normalen Verhalten gerade umgekehrt, d. h. die Bakterienansiedelung verhindernd wirken. In 3. Linie kommen als prädisponierende Momente vorwiegend mechanische Vorgänge in Betracht. Da sie eine besonders grosse Rolle bei der Tuberkulose spielen, so soll hier kurz dargestellt werden, welche prädisponierende Momente bei der Tuberkulose überhaupt nachweisbar sind. Der Gegensatz der Auffassungen ist hier ein besonders grosser und wird wohl am schärfsten durch Baumgarten auf der einen, Orth auf der anderen Seite bezeichnet. Baumgarten (2, 3) verwirft den Begriff der »tuberkulosen Disposition« in dem Sinne, dass nur disponierte Individuen durch Tuberkelbazillen infiziert werden können, vollständig. Nur eine Speziesdisposition erkennt er in beschränktem Maſse an. »Ob die Individuen einer gut disponierten Tierspezies (Kaninchen, Meerschweinchen) gross oder klein, schwächlich oder kräftig, alt oder jung sind, ändert an der Entwickelung und dem Verlauf der experimentellen Tuberkulose, sei es, dass diese mit viel oder wenig, mit vollvirulenten oder abgeschwächten Bazillen bewirkt wurde, nicht das allergeringste, ohne jede Ausnahme erliegen die mit virulenten Bazillen infizierten Tiere innerhalb ungefähr der gleichen Zeit der Krankheit und der Infektion mit abgeschwächten Bazillen gegenüber verhält sich das schwächlichste Tier nicht anders, als das robusteste.« Auch krankhafte Zustände, ausgenommen vielleicht Entzündungen, die auf Zustandekommen und Verlauf der tuberkulösen Infektion einen beschleunigenden Einfluss zu haben scheinen, zeigen keinen nennenswerten Einfluss auf den Verlauf der künstlich veranlassten Tuberkulose. Dass nun beim Menschen die Dinge mindestens ebenso liegen wie bei den genannten Versuchstieren, folgert Baumgarten daraus, dass der Mensch

unter allen Tieren die höchste Erkrankungsziffer an spontanen tuberkulösen Erkrankungen aufweist, also jedenfalls zu den für Tuberkulose stärkst disponierten Spezies gehört. Da nun ferner nach allen Regeln der experimentellen pathologischen Mykologie eine Spezies um so empfänglicher für die künstliche Infektion ist, je häufiger bei ihr die betreffende Krankheit spontan vorkommt, so muss der Mensch für die künstliche Infektion noch empfänglicher sein wie das Kaninchen; da nun schon bei diesem Tiere eine individuelle verschiedene Empfänglichkeit nicht vorkommt, so ist es unmöglich, sie beim Menschen anzunehmen. Orth (39) dagegen ist der Meinung, dass die Ergebnisse der Tierversuche nicht ohne weiteres zum Vergleiche herangezogen werden dürfen; denn bei diesen Versuchen käme die individuelle Disposition nicht zum Vorschein, weil zu grosse Mengen von Bazillen eingeführt würden, gegen deren Übermacht auch die bestausgerüsteten Gewebe unterliegen müssten. Er versteht unter tuberkulöser Prädisposition eine gewisse, allgemeine, einstweilen nicht näher zu definierende »Gewebsschwäche«. Zur Stütze seiner Ansicht führt er einen Versuch an einem Hunde an, den er durch geringe Mengen von Bazillen nicht infizieren konnte, während es durch grosse Quantitäten gelang; und er glaubt, dass die relative Immunität des Hundes gegen Tuberkulose durch die »bessere Konstitution« seiner Gewebe bedingt sei. Andere Autoren nehmen einen vermittelnden Standpunkt ein. Bollinger (6) z. B. unterscheidet 1. Disposition der Art (Mensch, Affe, Rind, Schwein); 2. Disposition der Familie (ererbte Konstitution, Habitus); 3. Disposition des Individuums (meist erworbene Körperdisposition); 4. Disposition des Organs a) diffuse: Lunge, Milz; b) lokalisierte: Lungenspitze, basilare Meningen; 5. Disposition der Zelle (Bindegewebszellen, Wanderzellen, Endothelien). Während nun aber Bollinger zunächst keinen Versuch macht, diese verschiedenen Dispositionen zu erklären, glaubt Heller (20), der auf dem Standpunkt steht, dass alle Individuen einer Tierart gleich empfänglich für eine Bakterienkrankheit sind, wenn sie in gleicher Weise und mit gleichen Mengen infiziert werden, einen Erklärungsversuch machen zu dürfen. Er nimmt nun an, dass alle normalen Menschen eine gewisse — seiner Meinung nach recht bedeutende — Widerstandsfähigkeit gegenüber dem Tuberkelbazillus besitzen; diese Widerstandsfähigkeit zeigt gewisse Abschwächungen, die in örtliche und allgemeine zerfallen und beide sowohl vorübergehend wie dauernd sein können. Bei der örtlichen Disposition kommen besonders in Betracht die Epithelien; sie scheinen in der Regel kein geeigneter Nährboden für Tuberkelbazillen zu sein; traumatische Reizungen, akute oder chronische Entzündungen können sie aber zu einem günstigen Nährboden umgestalten; ebenso wirkt der Epithelverlust, wenn auch die Tuberkelbazillen durch die unverletzte Haut und

Schleimhäute eindringen können. Während für gewöhnlich die Schutzvorrichtungen bei Infektion mit geringen Mengen von Tuberkelbazillen ausreichen, können auch wenige Keime dieselbe Wirkung entfalten wie zahlreiche Eindringlinge, wenn sie in einen, dem Leben entzogenen günstigen Nährboden gelangen. Als solche sind besonders Exudate und Blutergüsse anzusehen und so erklärt sich wohl die Erfahrung, dass so häufig an Pneumonieen, Masern und ähnlichen Erkrankungen Lungentuberkulose anschliesst. Auch geringe Traumen, besonders Erschütterungen, können die Widerstandskraft gegen einzelne in den Organismus eingedrungene Keime vermindern, wie namentlich in den Fällen von primärer Knochen- und Gelenkstuberkulose zur Erklärung angenommen werden muss. Auch bei dem Zustandekommen der primären Bauchfelltuberkulose scheint eine grössere Durchlässigkeit der Darmwand eine Rolle zu spielen. Sicher haben auch Änderungen chemischer Natur eine grössere Bedeutung, doch ist das vorläufig noch nicht näher zu präzisieren. Bei der Herabsetzung der allgemeinen Widerstandsfähigkeit sind die Beobachtungen viel unsicherer, weil oft hier auch eine Wirkung von Zufälligkeiten und örtlicher Disposition nicht auszuschliessen ist. Bei der Altersdisposition — die grösste Sterblichkeit an Tuberkulose ist im ganz jugendlichen und hohen Alter — kommt nicht nur die allgemeine verringerte Widerstandsfähigkeit, sondern auch bei Kindern die vermehrte Infektionsgelegenheit in Betracht. Ebenso ist die grössere Sterblichkeit der Männer auf örtliche, durch Berufsschädigungen entstandene Disposition zu beziehen. Eine sehr grosse Bedeutung kommt dagegen der vererbten Disposition zu, indem sowohl durch Tuberkulose der Eltern, als auch durch andere schwächende Einflüsse die Widerstandsfähigkeit der Deszendenten herabgesetzt werden kann. Experimentelle Untersuchungen über die tuberkulöse Disposition besitzen wir nur äusserst spärlich. Preyss (38) hat bei seinen Versuchen über den Einfluss der Verdünnung auf die Wirkung inhalierter Tuberkelbazillen die Beobachtung gemacht, dass durch Einatmung von Eisenstaub keine Prädisposition zur Erkrankung geschaffen wurde; vielmehr konnte ein derartiges Tier mit 115—230 Bazillen nicht infiziert werden, während 10 andere der gleichen Infektionsmenge unterlagen. Dagegen zeigte es sich, dass durch mangelhafte Ernährung geschwächte Meerschweinchen viel rascher der Krankheit erlagen und auch viel ausgedehntere tuberkulöse Veränderungen im Körper aufwiesen, als normal ernährte Tiere. Die Versuche von Claudio Fermi und Tommaso Salsano (12) seien hier nur kurz erwähnt, da sie sich mehr auf das Verhalten zur Geflügeltuberkulose beziehen. Es gelang den betreffenden Autoren durch eine mehrwöchentliche Erhöhung der Temperatur bis 33—35° C., insbesondere wenn die Luft mit Feuchtigkeit gesättigt ist, ferner durch Injektion von

Traubenzucker und Milchsäure Meerschweinchen und Mäuse für Geflügeltuberkulose, letztere auch für die Säugetiertuberkulose empfänglich zu machen.

Wenden wir uns zu einer Kritik der genannten Anschauungen, so müssen wir nochmals hervorheben, dass für den Satz Baumgartens, dass jedes Individuum einer hochempfänglichen Spezies in gleicher Weise für die Infektion disponiert sei, scharfe Beweise nicht existieren. Freilich ist es nicht wahrscheinlich, dass Tuberkelbazillen von den empfänglicheren Tierarten ganz reaktionslos ertragen werden, sicher ist es aber, dass namentlich beim Menschen durchaus nicht an jede tuberkulöse Infektion eine schwere Allgemeinkrankheit anschliesst. Und auch für Meerschweinchen und Kaninchen zeigen die Versuche von Wyssokowicz (47) und auch von Preyss, dass durchaus nicht alle Individuen gleich empfänglich sind, wenn auf die Zahl der eingeführten Bazillen Rücksicht genommen wird. Ferner ist es aber noch keineswegs bewiesen, dass der Mensch wirklich zu den höchst empfänglichen Tieren gegenüber der Tuberkulose gehört; namentlich, wenn man auf den Verlauf der Krankheit Rücksicht nimmt. Während bei Meerschweinchen selbst bei Inhalation geringe Mengen von Tuberkelbazillen eine schliesslich zum Tode führende Tuberkulose eintritt, heilt beim Menschen die Tuberkulose relativ oft aus. Die Häufigkeit der Tuberkulosemorbidität des Menschen kann auch durch erhöhte Infektionsgelegenheit erklärt werden. Andererseits erscheint aber auch die Anschauung Orths, dass eine besondere »Gewebsschwäche« vorhanden sein muss, um die Infektion mit Tuberkelbazillen zu ermöglichen, keineswegs bewiesen, vielmehr sehr unwahrscheinlich, denn nicht auf die Gewebsschwäche kommt es an, sondern auf eine spezifische, biochemische Thätigkeit der Zellen. Auch weist die ungemeine Häufigkeit, mit der wir irgend welche tuberkulöse Veränderungen in Leichen finden (66—80 %) darauf hin, dass in der That wohl jeder Mensch, dem Gelegenheit zur Infektion mit Tuberkelbazillen gegeben ist, zunächst eine, wenn auch vielleicht nur geringfügige tuberkulöse Affektion aquiriert. Man kann deswegen wohl zu dem Ergebnis kommen, dass die individuellen Unterschiede bei der Erkrankung an der Tuberkulose nur eine geringe Rolle spielen und nur insoweit in Betracht zu kommen scheinen, als es sich um Infektion mit geringen Mengen von Bazillen handelt. Aber auch hier braucht es sich nicht um Wirkungen allgemeiner Ursachen zu handeln, sondern es können, wie Heller und auch Baumgarten auseinander gesetzt haben, auch rein lokale Ursachen in Betracht kommen. Endlich braucht das Verhältnis kein konstantes zu sein, und es kann ein Individuum, das zu einer gewissen Zeit eine Infektion mit 100 Bazillen reaktionslos ertrug, später einer solchen mit 50 Bazillen anheimfallen, sowohl durch Än-

derungen allgemeiner wie lokaler Natur. Nur in einer Beziehuug scheint auch für das Haften der Infektion eine individuelle Disposition zu bestehen, die auf lokale, mechanische sowohl wie chemische Ursachen zurüekzuführen ist. Das ist die Thatsache, dass eine Anämie der Lunge (Pulmonalstenose) eine überraschende Disposition zur Lungentuberkulose schafft, während umgekehrt bei Stauungshyperämie der Lungen (Mitralstenose) eine gewisse Immunität gegen Tuberkulose besteht. — Eine weit grössere Rolle spielt dagegen die wechselnde, individuelle, auf Faktoren bald allgemeiner, bald lokaler Natur beruhende Disposition bei dem Verlauf der Krankheit. Es ist eine wohl allgemein anerkannte, auch von Baumgarten besonders hervorgehobene Thatsache, dass eine Tuberkulose, die sehr lange latent bleiben oder nachgewiesenermaſsen auf lange Jahre zum Stillstand gekommen war, plötzlich unter irgend welchen äusseren Einflüssen wieder floriede wird und rasch zum Tode führt. Man ist in solchen Fällen vorwiegend geneigt, Ursachen allgemeiner Natur als prädisponierende Momente anzunehmen und die mehr mechanischen Bedingungen in den Hintergrund zu stellen. Beide haben ihre Bedeutung, beide können nicht nur nach vorheriger Latenz der Tuberkulose, sondern auch bereits von vornherein in Aktion treten. Von allgemeinen Ursachen kommen wohl vorwiegend in Betracht Stoffwechselkrankheiten und Anaemie. Hier spielt jedenfalls der Diabetes eine Rolle, was verständlich wird durch die Thatsache, dass gerade auf zuckerhaltigen Nährböden die Tuberkelbazillen besonders gut gedeihen; hierher gehören ferner die Beobachtungen (Lubarsch, A. Loeb, Clement), dass unter dem Einfluss ausgesprochener Krebskachexie eine latente Tuberkulose floride wird, wobei freilich auch besondere lokale Verhältnisse, ferner auch mitunter die Anämie von Bedeutung sein kann. Ob allerdings allgemeine Anämien dieselbe prädisponierende Wirkung haben, wie die lokale Anämie der Lunge, ist noch nicht völlig sicher gestellt. Ihre Wirkung könnte man ebenso wie die des Hungers und schwerer nervöser (psychischer) Depressionen dahin erklären, dass durch alle diese Momente die energische Lebensthätigkeit der tierischen Zellen herabgesetzt und dadurch die Konkurrenz der pflanzlichen Zellen erleichtert wird. — Von nicht zu unterschätzender Bedeutung sind aber auch mechanische Momente. Wenn in Anschluss an ein Trauma (Stoss, Fall), an eine Influenza, eine Pneumonie, eine Diphtherie oder ein Wochenbett eine latente oder längere Zeit zum Stillstand gekommene Tuberkulose plötzlich floriede wird, so ist das oft so zu erklären, dass plötzlich durch mechanische Ursachen infolge des Durchbruches einer tuberkulösen Bronchialdrüse in einen Bronchus die Lunge auf einmal von Tuberkelbazillen überschwemmt wird. Hier haben die wiederholten Hustenstösse und die Vermehrung des Saftstromes in den Lymphknoten, wie sie bei

den genannten mit Entzündung der Respirationsorgane einhergehenden Krankheiten stattfinden kann, die fast erloschenen Herde von neuem aufgerüttelt und zu einer vermehrten Bazillenwucherung beigetragen, wodurch eine Erweichung der Drüsen und unter dem erneuten begünstigenden Einfluss von Hustenstössen ein Durchbruch in einen Bronchus vor sich geht. In solchen Fällen, wo dieses Verhältnis durch den Sektionsbefund aufs deutlichste bewiesen wird (vgl. z. B. Hanau), kommen andere als mechanische Momente kaum in Betracht; denn wenn auch im Anschluss an solche Durchbrüche die allgemeine Widerstandsfähigkeit ebenfalls leidet, so liegt das an der Überschwemmung eines Organs mit den Tuberkelbazillen.

Was endlich die Bedeutung der diffusen und lokalen Organdisposition anbetrifft, so kann man nur in einzelnen Fällen etwas sicheres feststellen. Die Verschiedenheit der Organdisposition beruht teils auf anatomischen, teils auf biochemischen Verhältnissen; die lokale Disposition innerhalb eines und desselben Organs beruht wiederum mehr auf mechanischen Verhältnissen; so sucht besonders Hanau die Prädilektion der Tuberkulose für die Lungenspitzen auf die dort meist am stärksten vorhandene Kohlenpigmentinduration zurückzuführen.

Inbezug auf die Vererbung der Disposition muss hervorgehoben werden, dass eine derartige Vererbung bei den Infektionskrankheiten, besonders der Tuberkulose nicht mit Sicherheit nachgewiesen ist; wenigstens nicht in der Weise, dass sich bei den Nachkommen dieselbe Eigenschaft findet, wie bei den Vorfahren. Wenn z. B. der Nachkomme eines Tuberkulösen sich in irgend einer Weise besonders disponiert für Tuberkulose zeigt, so braucht er nicht eine besondere spezifische Disposition durch die Keimzellen erlangt zu haben, die den Vorfahren ebenfalls eigen war; sondern es handelt sich mehr um eine durch die Keimzellen erworbene Disposition, wenn die Keimzellen tuberkulöser Individuen ebenso wie die von Alkoholisten derartig vergiftet waren, dass nicht mehr normal entwickelte, sondern verkümmerte Individuen erzeugt wurden. Die Disposition für die bestimmte gleiche Infektionskrankheit ist dann etwas zufälliges, nebenbei bestehendes, das einmal durch Anämie, das anderemal durch besondere Zartheit der epithelialen Auskleidungen etc. bedingt sein kann. — Welche besondere Art von prädisponierenden Momenten bei anderen Infektionskrankheiten, z. B. bei der genuinen, fibrinösen Pneumonie und der Diphtherie, eine Rolle spielt, entzieht sich vorläufig noch unserer Kenntnis. Ob eventuell bei beiden Krankheiten Witterungseinflüsse von Bedeutung sind, bedarf wohl auch noch genauerer Erforschung. Aber gerade bei diesen beiden Krankheiten scheint es sicher gestellt, dass wir ohne die Annahme prädisponierender Momente viele Punkte

aus der allgemeinen Pathologie nicht erklären können. Vor allem ist die Thatsache, dass die Erreger der Pneumonie und Diphtherie relativ häufig auch im Körper gesunder Individuen oder, was die Diphtheriebazillen anbetrifft, auch bei nicht diphtherischen Erkrankungen gefunden werden, nur dann mit der Anschauung von ihrer ätiologischen Bedeutung in Einklang zu bringen, wenn man eben prädisponierenden Momenten für die Entstehung der Erkrankung grossen Wert beimisst. Wer in solchen Fällen die Prädispositionslehre verwirft, muss konsequenterweise, wie z. B. Hansemann, an der ätiologischen Bedeutung der gefundenen Mikroben irre werden. —

Was nun die Disposition für andere, nicht durch Mikroben verursachten Krankheiten anbetrifft, so wissen wir hier noch weniger greifbares. Sicher ist, dass es sich in vielen Fällen um ererbte Dispositionen handelt, besonders bei den Geisteskrankheiten, auch bei der Gicht und anderen Störungen des Stoffwechsels, ferner bei manchen Neoplasmen (multiple Exostosen etc.). Inwieweit bei letzteren lokale Momente Dispositionen schaffen, kann hier nicht näher ausgeführt werden, man vergleiche darüber das Kapitel »Geschwülste«. Ebenso steht es mit der Altersdisposition, die bei manchen Krankheiten dadurch erklärt wird, dass eine Summation von Schädlichkeiten vorhanden sein muss, um den spezifisch pathologischen Effekt hervorzubringen (vorwiegendes Vorkommen der Gicht bei älteren Individuen). Nur ein Beispiel über den durch verschiedene Altersdisposition hervorgerufenen Ausschluss zweier scheinbar nahe verwandter Erkrankungen sei hier angeführt, weil es einer der wenigen Fälle ist, wo wir eine Erklärung zu geben vermögen. Es ist eine vielfach angenommene und gut beobachtete Thatsache, dass die Aneurysmen häufig durch Arteriosklerose verursacht sind. Man hat aber dagegen eingewendet, dass die Arteriosklerose vorzugsweise in den höheren Lebensjahren auftritt, während das Aneurysma seine grösste Häufigkeit bereits mit dem 40. Jahre erreicht, und dass die Arteriosklerose eine sehr häufige und weitverbreitete, das Aneurysma dagegen eine äusserst seltene Erkrankung ist. Nun hat Thoma überzeugend nachgewiesen, wie dieser scheinbare Widerspruch zu erklären ist. Ein Dilatationsaneurysma entsteht bei vorübergehenden Schwankungen des arteriellen Druckes, wenn die Arterienwand sich durch unvollkommene und geringe Elastizität auszeichnet. Diese Bedingungen sind erfüllt, wenn in den Anfangsstadien der diffusen Arteriosklerose die Tunica media geschwächt und diffus gedehnt, die Innenhaut aber noch nicht durch Bindegewebsneubildung ausreichend verstärkt ist. Da nun gerade im 35. bis 40. Lebensjahre diese Anfangsstadien der diffusen Arteriosklerose auftreten, zugleich aber noch die männliche Bevölkerung in diesem Alter rasche und kräftige

Muskelarbeit zu verrichten imstande ist, wodurch eine stärkere Steigerung des Blutdrucks und somit die Möglichkeit der Bildung eines Dilatationsaneurysmas eintritt, so sind in keinem Lebensalter die Bedingungen für das Auftreten eines Aneurysmas günstigere als gerade ungefähr im 40. Jahre. Die grosse Seltenheit der Aneurysmen im Vergleich zur Häufigkeit der Arteriosklerose erklärt sich 1. dadurch, dass der weibliche Teil der Bevölkerung nur sehr selten an Aneurysmen erkrankt, weil a) bei ihnen die Arteriosklerose unzweifelhaft später eintritt, b) die Formen schwerer körperlicher Anstrengung, die zu plötzlichen erheblichen Blutdrucksteigerungen führen, von Frauen überhaupt nur selten verrichtet werden, und mit dem Eintreten des Klimakterium meist fortfallen; 2. dadurch, dass auch für die männliche Bevölkerung nur während eines verhältnismässig kurzen Zeitraumes die Vorbedingungen für das Entstehen eines Aneurysmas gegeben sind und naturgemäss auch während dieser relativ kurzen Zeit bei vielen die Gelegenheitsursache ausbleibt. — Wir haben hier ein Beispiel, wo Alters- und Geschlechtsdisposition für eine Krankheit lediglich durch mechanische Verhältnisse leicht erklärbar wird.

Die vorstehende Übersicht hat gezeigt, wie weit wir noch von einer wissenschaftlichen Erkenntnis des Wesens der Krankheitsdisposition entfernt sind. Immerhin sind einige Fingerzeige gegeben, die imstande sind, der klinischen Beobachtung, der anatomischen und statistischen Forschung, sowie dem Experimente die Wege zu weisen.

---

## 4.

# Ausscheidung von Spaltpilzen aus dem Tierkörper.

Von

**K. Hintze**, Köln, und **O. Lubarsch**, Rostock.

---

Litteratur.

1. Baumgarten, Pathologische Mykologie.
2. Brunner, Über Ausscheidung pathogener Mikroorganismen durch den Schweiss. Berliner klin. Wochenschr., No. 21. 1891.
3. Bernabei, Sul passaggio dei germi patogeni nella bile e nel contenuto enterico. Aff. della R. academia medica di Roma 1890.
4. Cavazzani, A, Über die Absonderung der Bakterien durch die Nieren. Centralbl. f. allgem. Path. u. patholog. Anat. IV, II, 1893.
5. Chiari, H., Über das Vorkommen von Typhusbazillen in der Gallenblase bei Typhus abdominalis. Zeitschr. f. Heilkunde, XV, 2 u. 3, S. 199, 1894.
6. Cohn und Neumann, Über den Keimgehalt der Frauenmilch. Virchows Archiv, Bd. CXXVI, S. 391.
7. Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie. Berlin 1877.
8. Corrado, Sul passaggio dei germi patogeni nella bile e nel contenuto enterico e sull azione che ne riseateno? Ac. della R. academia medica di Roma 1891.
9. v. Eiselsberg, Nachweis von Eiterkokken im Schweiss. Berliner klin. Wochenschr., No. 23, 1891.
10. Enriquez, Recherches bactériologiques sur l'urine normale. Sa semaine méd., No. 57, 1891, p. 468.
11. Escherich, Fortschritte d. Medicin, Bd. III, 1885, S. 231.
12. Faulhaber, Über das Vorkommen von Bakterien in den Nieren bei akuten Infektionskrankheiten. Zieglers Beiträge z. patholog. Anat., Bd. X, 1891, S. 81.
13. Gaertner, Versuch der praktischen Verwertung des Nachweises von Eiterkokken im Schweisse Septischer. Centralbl. f Gynäkologie, No. 40, 1891.
14. Geissler, Über Ausscheidung von Typhusbazillen durch den Schweiss. Wratsch, No. 8, 1893.
15. Gross, Über den Typhusbazillus am Krankenbette und die Pathogenität desselben. Verhandl. d. X. internat. med. Congresses zu Berlin, Bd. II, Abtlg. III, S. 62.

16. Hofmeier, Über Mikroorganismen im Urin gesunder Menschen. Fortschritte d. Medicin, XI, 16 u. 17, 1893.
17. Honigmann, Bakteriologische Untersuchungen über Frauenmilch. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. XIV.
18. Hüppe, Fortschritte d. Medizin 1886, S. 447.
19. Kannenberg, Zeitschr. f. klin. Medicin. I, S. 506.
20. Karlinski, Untersuchungen über das Vorkommen der Typhusbazillen im Harn. Prager med. Wochenschr. No. 35 u. 36, 1890.
21. Konjajeff, Die bakterielle Erkrankung der Niere beim Abdominaltyphus. Jeschenie dielnaie Klinitscherkaie Gazeta 1888. (Ref. Centralbl. f. Bakt. u. Parasitenk., Bd. II, No. 24, 1889.)
22. Létienne, Recherches bactériologiques sur la bile humaine. Arch. de méd. expér. et d'anat. Pathol., III, 6, 1891, p. 761.
23. Longard, Über die Identität der Staphylokokken, welche in der Milch und in akuten Abszessen vorkommen. Arbeiten aus dem patholog. Institut in München. Stuttgart 1886.
24. Di Mattei, Sulla trasmissibilità della tuberculosi per mezzo del sudore dei tisei. Arch. per le scienze mediche, Vol. XII, 1888, p. 293.
25. Nannotti e Baciochi, Ricerche intorno ai microorganismi ed alla tossicità delle urine negli individui affetti da processi suppurativi. La Riforma med., No. 186, 1892, p. 424.
26. Neumann, Über die diagnostische Bedeutung der bakteriologischen Urinuntersuchung bei inneren Krankheiten. Berliner klin. Wochenschr., No. 7, 1888.
27. Neumann, Über Typhusbazillen im Urin. Ebenda No. 6, 1890.
28. Palleske, Über den Keimgehalt der Milch gesunder Wöchnerinnen. Vichows Archiv Bd. 130, S. 185.
29. Passet, Fortschr. d. Medicin, Bd. III, No. 2.
30. Pernice e Polacci, Intorno alla influenza della secrezione urinaria sulla evoluzione delle malattie infettive. La Riforma med., No. 123—25, 1893.
31. Pernice und Scagliosi, Über die Ausscheidung der Bakterien aus dem Organismus. Deutsche med. Wochenschr., No. 24, 1892.
32. Philipowicz, Über das Auftreten pathogener Mikroorganismen im Harn. Wiener med. Blätter 1885, S. 22.
33. Preto, Stafilococcaemia da furunculosi con ascessi metastatici. Contributo alle vie d'eliminazione d'all organismo dello stafilococco piogeno aureo. La Riforma med., No. 21, 1891.
34. Queirolo, Die Bedeutung der Schweissabsonderung bei den akuten Infektionskrankheiten. Deutsche med. Wochenschr., No. 18, 1888.
35. Ringel, Über den Keimgehalt der Frauenmilch. Münchener med. Wochenschr. No. 27, 1893.
36. Schweizer, Über das Durchgehen von Bazillen durch die Nieren. Virchows Archiv. Bd. CX, 1887.
37. Severi, Dell eliminazione del bacillo tuberculare per la pelle. Boll. delle sc. med. di Siena anno II, 1885.
38. Sherrington, Experiments of the escape of bacteria with the secretions. Journ. of Pathol. and Bacteriol., I, 3, Febr. 1893, p. 258.
39. Seitz, Bakteriologische Studien zur Typhus-Ätiologie. München 1886, Finsterlein.
40. Seitz, Fortschritte der Medicin 1886, S. 16 ff.
41. Sittmann, Ein Fall von acuter Rotzinfektion beim Menschen. Annalen d. Münchener städtischen Krankenhäuser, Bd. VI, 1892.

42. Sittmann, Bakterioskopische Blutuntersuchungen. Deutsches Archiv f. klin. Med., Bd. LIII, S. 323.
43. Stenico, Di un caso di stafilococcaemia e dei benefici effetti delle injezioni intravenose di chinina. Lo sperimentale, No. 11, 1892.
44. Sudakow, Über die Ausscheidung von pathogenen Mikroorganismen durch den Schweiss. Wratsch 1893.
45. Tizzoni, Contributo allo studio delle vie d'eliminazione d'all organismo dello stafilococco piogeno aureo. La Riforma med., No. 100, p. 289.
46. Trambusti e Mafucci, Sull' eliminazione dei virus dall' organismo animale. Rivista internationale di med. e chirurg., No. 9 u. 10, 1886.
47. Franke und Gscheidlen, Jahresbericht der schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur. 1874.
48. Watson Cheyne Transactions of the pathological Society of London, vol. XXX, 1879.
49. Weichselbaum, Zur Ätiologie der acuten Endocarditis. Wiener med. Wochenschr. No. 41, 1885.
50. Wyssokowitsch, Über die Schicksale der ins Blut injicierten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh., Bd. I, 1886.
51. Zaliani, Gazetta degli ospitali 1884.
52. Orth, Lehrbuch der pathologischen Anatomie Bd. II.
53 Charrin et Duclert. Des conditions, qui règlent le passage des microbes an travers du placenta. Semaine médicale 1894, Nr. 34.
54. Bumm, Archiv f. Gynäkologie, Bd. 27. Über die Ätiologie der puerperalen Mostitis.

## I. Experimentelle Untersuchungen.

Schon Franke und Gscheidlen (47) haben sich im Jahre 1874 und etwas später Watson-Cheyne (48) mit dem Schicksal der ins Blut von Warmblütern eingebrachten Bakteriengemische beschäftigt und ein Zugrundegehen der Pilze in der Blutbahn beobachtet, falls nicht zu grosse Mengen den Tieren einverleibt wurden. Cohnheim (7) fand bei ähnlichen Versuchen, dass die in die Blutbahn gebrachten Schizomyceten sich nach einiger Zeit auch im Harn nachweisen liessen und zog daraus den Schluss, dass der Organismus in der Nierensekretion ein wertvolles Mittel besitze, sich nicht nur von den gelösten, sondern auch von den organisierten Giften zu befreien. Der erste, welcher der Frage nach der Ausscheidung der Mikroorganismen aus dem Tierkörper in systematischer Weise und mit Hilfe der neueren bakteriologischen Untersuchungsmethoden näher getreten ist, scheint Wyssokowitsch (50) gewesen zu sein. Er arbeitete mit Reinkulturen verschiedener pathogener und saprophytischer Mikroorganismen, welche er in zahlreichen Experimenten den Versuchstieren (Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen) in das Venensystem spritzte und kontrollierte dann durch Kulturversuche und mikroskopische Untersuchungen ihr allmähliches Verschwinden aus der Blutbahn und die Art der Vernichtung resp. Ausscheidung aus dem Körper. Die auf diese Weise von ihm gewonnenen Resultate lassen sich kurz in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Ausnahmslos tritt bald nach der Injektion eine sehr bedeutende Verminderung im Gehalt des Blutes an Bakterien ein; in den meisten Fällen kommt es zu einem völligen Verschwinden derselben, und zwar tritt diese Erscheinung nach der Injektion sowohl pathogener wie saprophytischer Arten ein. 2. Eine physiologische Ausscheidung durch die Nieren findet nicht statt; das Auftreten pathogener Spaltpilze im Harne ist an lokale Erkrankungen des uropoëtischen Apparates gebunden. 3. Ein Übertritt von Bakterien, welche im Blute kreisen, in das Darmlumen (Emmerich, Buchner) findet sich nur, wenn Blutergüsse oder schwere Gewebsschädigungen der Mukosa eingetreten sind. Ebenso ist die Milch trächtiger Meerschweinchen steril (cfr. dazu Escherich, Fortschr. d. Med. Bd. III, S. 231). 4. Ein Untergang der Bakterien im Blute, etwa im Sinne der Metschnikoff'schen Phagocytenlehre ist ebenfalls nicht nachweisbar. 5) Die injizierten Mikroorganismen werden in gewissen Organen, namentlich in Leber, Milz, Knochenmark und Nieren abgelagert, und zwar gehen die Saprophyten hier zu Grunde durch die Thätigkeit der Organzellen, während es bei den pathogenen Bakterien zu einer Vermehrung und einer Überschwemmung der Blutbahn kommt, welche den Tod des Tieres herbeiführt.

Interessant ist, dass es schon Wyssokowitsch bei diesen Versuchen auffiel, dass die Sporen einzelner Bakterien oft auffallend lange in den Organen ihre Lebensfähigkeit bewahren können. Er weist deswegen ausdrücklich darauf hin, dass unter Umständen auch wohl einmal Ruhe- oder Dauerformen pathogener Pilze auf diese Weise im Körper zurückgehalten werden und dann gelegentlich zu einem neuen Aufflammen der Infektion Veranlassung geben können. Neuere Beobachtungen über die Lebensdauer verschiedener pathogener Bakterien (Tuberkulose, Typhus, Staphylokokken u. a.) haben diese Vermutung durchaus bestätigt.

Ähnliche Experimente anderer Untersucher haben nicht immer dieselben Resultate ergeben, wie Wyssokowitsch sie gewonnen hatte.

Schweizer (36) beschäftigte sich hauptsächlich mit der Frage, ob die Bakterien überhaupt die normale Niere passieren können. Er legte zu dem Zweck bei Hunden und Kaninchen Ureterfisteln an und injizierte ihnen dann einen aus Ozänaeiter gewonnenen grünen Bazillus (Pyocyaneus?) in das Nierenbecken, oder direkt in den linken Ventrikel. In beiden Fällen traten nach einiger Zeit (3—4 Stunden) die Bazillen im abträufelnden Urin auf. In einer dritten Versuchsreihe wurde eine Niere exstirpiert und nach 3 Tagen, wo wahrscheinlich bereits eine beginnende Hypertrophie der anderen eingetreten war, dem Tiere eine Injektion in die Aorta gemacht. Nach $2^1/_2$ Stunden starb das Tier und die Bazillen liessen sich im Urin nachweisen. Schweizer schliesst daraus, dass die Bazillen

die Niere durchdringen und so aus dem Körper entfernt werden, jedoch nicht sofort, sondern nachdem sie erst einen gewissen Widerstand überwunden haben. Wie analoge Versuche mit Karminkörnchen wahrscheinlich machten, geschieht die Ausscheidung durch die Glomeruli. Dem entsprechend fanden sich auch die Bakterien in Schnittpräparaten am häufigsten in den Glomeruluschlingen, ferner zwischen diesen und der Bowman'schen Kapsel, in den Blutgefässen und dem Anfangsteil der gewundenen Harnkanälchen. Um die Ergebnisse seiner Untersuchungen in Einklang zu bringen mit der Ansicht von Wyssokowitsch, nimmt Verfasser an, dass die Bakterien in der Niere feine, nicht nachweisbare Veränderungen hervorrufen, welche den Durchtritt ermöglichen. Er hält es übrigens auch für wahrscheinlich, dass selbst ganz gesunde Nieren, wenn auch vielleicht nur in geringer Menge, Bakterien durchgehen lassen. Dieselbe Anschauung vertreten auch Mafucci und Trambusti (46), welche aus dem Harn, dem Kot und ausnahmsweise auch aus der Galle mit Milzbrand infizierter Meerschweinchen Anthraxkulturen züchteten, ohne dass deren Durchgang entzündliche oder nekrotische Veränderungen in den betreffenden Organen hervorgebracht hätten. Sie betonen dabei, dass die ausgeschiedenen Mikroben ihre Vermehrungsfähigkeit und Virulenz behalten.

Pernice und Scagliosi (31) beschränkten bei ihren Versuchen über denselben Gegenstand die Untersuchung nicht allein auf den Harn, sondern berücksichtigten auch die übrigen Se- und Exkrete des Körpers. Sie benutzten zu ihren zahlreichen und sehr sorgfältig ausgeführten Experimenten als Versuchstiere Meerschweinchen, weisse Mäuse und Hündinnen, als Infektionsträger Bac. anthracis, pyocyaneus, subtilis, Staphylococcus pyogenes und Micrococcus prodigiosus, welche auf verschiedene Weise dem Organismus einverleibt wurden. Davon verliessen der Staphyloc. pyog. aur.; der Bac. pyocyaneus, der Bac. subtilis, der Micrococc. prodigiosus den Körper auf verschiedenen Wegen. Fast immer fanden sie sich im Urin und der Galle, sie können aber auch durch die Mund-, Nasen-, Trachea-, Magen-, Darm-Uterus und Vaginal-Schleimhaut eliminiert werden, ferner in die Milch, den Samen, die Pleura und Peritoneal-Exsudate sowie den Liquor cerebrospinalis übergehen. In einer Versuchsreihe liess sich sogar der Übergang des Bac. subtilis von der Mutter auf den Fötus konstatieren. Die Ausscheidung beginnt 4—6 Stunden nach dem Durchdringen des Organismus und hält bei Infektion mit pathogenen Keimen bis zum Tode des Tieres an; anderenfalls verzögert sie sich um 24—48 Stunden, wenn man nicht pathogene Mikroben unter die Haut der Tiere gebracht hat. Die ausgeschiedenen Milzbrandbazillen behalten ihre Virulenz, beim Pyocyaneus erleidet dieselbe eine Abschwächung; die Fähigkeit Farbstoff zu produzieren wird bei den betreffenden Bakterien nicht beeinträchtigt.

Die Nieren sind dabei stets verändert, und zwar treten die Veränderungen vor dem Übergang der Bakterien in den Harn ein, bereiten ihnen den Weg vor. Sie bestehen in starken Kreislaufsstörungen des Blutes, die sich zu einer hämorrhagischen Glomerulonephritis steigern können und in degenerativen Zuständen des Nierenepithels.

Cavazzani (4) rief künstlich eine derartige Schädigung des Nierenepithels hervor, indem er Ratten Kantharidentinktur oder Pyrogallussäure einspritzte und beobachtete nun, ob dadurch die Absonderung der Bakterien beschleunigt würde, Es zeigte sich, dass der eingespritzte Bac. pyocyan. bereits nach $1^1/_4$—2 Stunden im Harn auftrat, während derselbe bei Kontrolltieren noch nach $2^1/_2$ Stunden frei war. Unterband er die Nierenarterie oder einen Ast derselben, so liessen sich in den anämisierten Teilen wenig oder gar keine Bazillen (Milzbrand) nachweisen, reichlich dagegen in den durchströmten Parthien. Daraus soll sich ergeben, dass die veränderten Nierenepithelien nicht mehr im stande waren, die im Blute strömenden Bakterien zurückzuhalten, mit anderen Worten, ein indirekter Beweis dafür, dass eine Schädigung des secernierenden Parenchyms die Vorbedingung für die Ausscheidung der Mikroorganismen zu sein scheint[1]).

Endlich hat, abgesehen von Sherrington (38), der ebenfalls die Ausscheidung von Bakterien nur für möglich hält, wenn die secernierende Membran verändert ist, Sittmann (41, 42) sich in neuester Zeit, gelegentlich seiner bakterioskopischen Blutuntersuchungen, noch einmal mit der Frage über die Absonderung durch die Nieren beschäftigt. Er benutzte zu seinen Versuchen nur Kulturen des Staphylococc. pyog. aur., welche er in verschiedener Menge und von verschiedener Virulenz Meerschweinchen in die Ohrvene injizierte, um so eine verschieden starke Infektion zu erzielen. Das Auftreten der Kokken im Harn variierte dann nach der Virulenz. Bei schwerer Infektion erschienen sie von der 8. Stunde, bei leichter schon von der 5. Stunde ab. Im ersten Falle hielt die Ausscheidung bis zum Tode an, im letzten war sie meist nach 46 Stunden beendet. Die Nieren wurden nur einer makroskopischen Prüfung unterzogen; meist erwiesen sie sich als unverändert, zuweilen liessen sich aber auch schon mit blossem Auge Veränderungen des Parenchyms bis zur Abszessbildung erkennen. Sittmann kommt daher zu dem Schluss, dass diese Eitererreger die Niere passieren können, ohne schwere Lokalerscheinungen hervorzurufen.

Ausser den genannten Autoren, deren grundlegende Versuche wir etwas ausführlicher wiedergegeben haben, haben sich übrigens noch eine Reihe anderer über diesen Gegenstand ausgesprochen. Nannotti und

[1]) Dieser Schluss ist allerdings wenig stringent, da das Experiment vieldeutig ist und das Fehlen der Bazillen in den anämischen Bezirken auch durch die mangelhafte Blutzufuhr und lokales Absterben der Spaltpilze erklärt werden kann.

Baciochi (25), Tizzoni (45) und Preto (33), Queirolo (34), Leloir, Brunner (2), Gärtner (13), Geissler (14) u. a. sehen in der Ausscheidung der Bakterien ein wichtiges Hilfsmittel des Organismus zu seiner Genesung, welches man künstlich steigern müsse. Ihnen scheinen sich Baumgarten (1) und Orth (52) anzuschliessen; letzterer hält es auf Grund anatomischer Untersuchungen für möglich, dass auch die gesunde oder wenigstens nicht sichtbar veränderte Niere, Bakterien aus dem Blute in den Urin übertreten lassen könne. Neumann (26) und Konjajeff (21) dagegen erblicken in der Ausscheidung nur die Folge einer lokalen Nierenerkrankung. Aus den experimentellen Untersuchungen geht jedenfalls soviel mit Sicherheit hervor, dass bei eingetretener Allgemeininfektion sowohl pathogene als saprophytische Bakterien aus dem Körper entfernt werden. An dieser Ausscheidung betheiligen sich ausser dem Urin auch die Galle, die Haut und die Schleimhaut des Respirations- und Digestionstraktus, unter Umständen kann sogar ein Übertritt in die Milch, den Samen und die Conjunctiva bulbi (Passet) erfolgen. Über diesen Punkt sind sich alle Untersucher einig. Darüber scheint jedoch noch keine vollständige Einigung der Ansichten erzielt zu sein, ob die Ausscheidung zu gleicher Zeit stets mit einer Läsion des secernierenden Parenchyms verbunden ist oder nicht; mit anderen Worten, ob der Vorgang als ein physiologischer oder als ein pathologischer anzusehen ist. Die Mehrzahl der Autoren neigt offenbar der Ansicht zu, dass eine, wenn auch vielleicht nur geringe Schädigung der betreffenden Gewebselemente als Vorbedingung für den Übertritt der Bakterien in die Sekrete und Exkrete angesehen werden muss, während andere, wenigstens für die Niere, die Möglichkeit zulassen, dass hier ein Durchgang von Bakterien auch ohne Veränderung des Parenchyms vor sich gehen kann. Es muss hier eben hervorgehoben werden, dass die Entscheidung dieser Frage sehr schwierig ist, weil auch durch den histologischen Nachweis von Parenchymläsionen in den ausscheidenden Organen noch keineswegs bewiesen ist, dass diese Läsionen das primäre Ereignis darstellen. Vielmehr ist es leicht verständlich, dass pathogene Mikroben, wenn sie in ein Organ ausgeschieden werden, auch dort pathologische Prozesse hervorrufen, die somit oft als sekundäre Veränderungen anzusehen sind. Man kann deswegen geradezu von »Ausscheidungskrankheiten« sprechen, wie das von Hanau für die eitrige Prostatitis, von Orth für die Nephritis papillaris desquamativa geschehen ist. Die Versuche mit nicht pathogenen Mikroben von Schweizer, Pernice und Scagliosi zeigen nun aber, dass der Übertritt im Blute kursierender Spaltpilze in die Sekrete auch ohne nachweissbare Parenchymläsionen vor sich gehen kann. Freilich werden bei derartigen Versuchen auch stets die von den

künstlichen Nährböden bereiteten Stoffwechselprodukte mit injiziert, so dass durch sie eine, wenn auch vielleicht geringe und morphologisch oft nicht nachweisbare Schädigung des Parenchyms bewirkt werden kann. Dies ist um so wahrscheinlicher, als die Versuche von Charrin und Duclert (53) gezeigt haben, dass der Übergang verschiedener Mikroben aus der mütterlichen Placenta auf den Foetus um so rascher und sicherer stattfindet, je mehr giftige Stoffwechselprodukte mit eingeführt werden. Die betr. Autoren sind nun auch geneigt, die Versuchsergebnisse auf andere Organe zu übertragen und sie formulieren ihr Material dahin, dass eine Ausscheidung von Spaltpilzen durch drüssige Organe immer dann stattfinden kann, wenn besonders bei längerer Dauer der Infektion reichlichlich Stoffwechselprodukte der Bakterien vorhanden sind, welche die natürlichen Schranken lockern können. — Die Bedeutung einer derartigen Bakterienausscheidung für den Organismus hängt jedenfalls vor allem davon ab, ob die eventuell gesetzten Läsionen einer vollständigen Restitutio ad integrum fähig sind; dann wird einer vorübergehenden Schädigung einzelner Gewebsschichten keine allzugrosse Bedeutung beizumessen sein, und wird man in der Ausscheidung immerhin ein wichtiges Hilfsmittel des tierischen Körpers im Kampfe mit dem eingedrungenen Feinde erblicken dürfen.

## II. Befunde beim Menschen.

Die Befunde beim Menschen stehen durchaus in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Experimente.

Über das Auftreten von Bakterien im Urin liegen bereits ziemlich zahlreiche Beobachtungen vor, von denen wir hier einige wiedergeben wollen, ohne dabei auf Vollständigkeit Anspruch zu machen. So konnte Weichselbaum (49) in einem Falle von ulceröser Endokarditis, Streptokokken und Staphylokokken, Neumann (26) bei akuter Endokarditis und Osteomyelitis den Staph. pyog. aur. im Harn nachweisen. Tizzoni (45) und Stenico (43) fanden bei Septikämie den Staph. pyog. aur., Preto (33) bei derselben Krankheit neben dem aureus noch den albus, Brunner (2) bei chronischer Pyämie ebenfalls den Staph. pyog. aur. Nannotti und Baciochi (25) untersuchten bei 10 Patienten mit Eiterungsprozessen vor Eröffnung der Abszesse den Urin und fanden darin dieselben Eitererreger wie in den Abszessen. Enriquez (10) konnte aus 16 Urinen 5 mal eitererregende Kokken isolieren. Über Befunde von Typhusbazillen beim Abdominaltyphus berichten Konjajeff (21), Gross (15), Karlinski (27). Neumann (39), Seitz (40) und Hüppe (18), während der Übertritt von Rotzbazillen von Sittmann (44) und Philippowicz (32) sichergestellt worden ist. Fäulhaber (12) verfolgte in 53 genauer untersuchten Fällen verschiedener Infektionskrankheiten den Weg der Infektionsträger durch

die Nieren und konnte dieselben mikroskopisch stets, meist auch durch die Kultur nachweisen. Es fanden sich der Diplococcus pneumoniae, der Bac. pneumoniae Friedlaender, der Bac. typhi und Streptokokken; und zwar lagen die Bakterien hauptsächlich in den Glomerulusschlingen, im Kapselraum, in den Gefässen und in Rundzellenherden um die Gefässe; 46mal auch in den Harnkanälchen selbst. Daneben bestanden je nach der Schwere der Infektion mehr oder weniger ausgesprochen, degenerative Vorgänge an den Gefässen (Desquamation des Endothels, hyaline Veränderungen der Gefässwände), den Parenchymzellen mit Zylinderbildung in den Harnkanälchen, und ausgesprochen entzündliche Erscheinungen; letztere sieht er als ausschliesslich durch die Anwesenheit und Thätigkeit der Bakterien hervorgerufen an, während die degenerativen Veränderungen auch als Intoxikationserscheinungen aufgefasst werden können. Kannenberg (19) gibt an, einmal im Urin Rekurrensspirillen gesehen zu haben, während gleichzeitig hämorrhagische Nephritis bestand.

Auch durch die Galle scheint häufig eine Ausscheidung stattzufinden. Létienne (22) untersuchte daraufhin 42 Leichen von Individuen, die an verschiedenen Krankheiten zu Grunde gegangen waren und fand 24 mal ein oder auch mehrere Bakterien in der Galle, 18mal blieben die Kulturen steril. Er schliesst daraus, dass schon eine geringe Allgemeininfektion des Körpers genügt, um die Bakterien in der Galle erscheinen zu lassen. Auffallend ist dabei seine Beobachtung, dass von 6 anscheinend völlig gesunden Laboratoriumstieren nur bei einem die Galle steril war, ein Ergebnis, welches mit den Untersuchungen von Netter, welcher dieselbe unter normalen Verhältnissen stets für keimfrei hielt, nicht ganz übereinstimmt. Speziell mit dem Übertritt der Typhusbazillen hat sich Chiari in einer (5) kürzlich erschienenen Arbeit beschäftigt. Bei 22 an Typhus gestorbenen Individuen konnte er 19mal in der Gallenblase die Typhusbazillen nachweisen, meist sogar in reichlicher Menge; 21 mal waren noch andere Bakterien vorhanden. Er glaubt daher, dass der Übertritt der Typhusbazillen in die Galle zur Regel gehört und zwar erfolgt die Ausscheidung jedenfalls von der Blutbahn aus, da bei einer Einwanderung vom Darme her sich häufiger andere Bakterien daneben finden müssten; dafür spricht auch die Infektion der Milz und Mesenterialdrüsen, die jedenfalls nur durch den Blutstrom zu stande kommen kann.

Im Schweiss haben Brunner und v. Eiselsberg (9) in je einem Falle von Pyämie den Staph. pyog. albus resp. aureus gefunden und zugleich das Vorhandensein derselben Mikroorganismen in der Blutbahn festgestellt. Brunner konnte ausserdem experimentell darthun, dass bei geeigneten Versuchstieren (Ferkel, Katze) pathogene und nicht pathogene Bakterien (Staphylococc. pyog. aur., Anthrax, Bac. prodigiosus) in den

Schweiss übergehen, wenn derselbe durch Einwirkung chemischer oder elektrischer Reize künstlich hervorgerufen wird; auch im Sekret der Speicheldrüsen fanden sie sich. Über ähnliche Beobachtungen einer Ausscheidung pathogener Organismen berichten auch Gärtner (13), Geissler (14), Queirolo (34) und Sudakow (44). Nach Brunners Angaben haben übrigens schon vor ihm italienische Autoren sich mit der Untersuchung des Schweisses von Phthisikern auf Tuberkelbazillen beschäftigt, und zwar haben Di Mattei (24) und Zaliani (51) negative Resultate erhalten, während Severi (37) positive Befunde erhoben haben will.

Über den Keimgehalt der Milch berichten Longard (23), Escherich (11), Cohn und Neumann (6), Honigmann (17), Palleske (28) und Ringel (35).

Während die beiden ersteren die Milch normaler Wöchnerinnen keimfrei fanden, dagegen in der fiebernder Entbundener Eitererreger nachweisen konnten, und daher hierin einen weiteren Beweis für die Ausscheidung von Spaltpilzen durch die Se- und Exkrete sehen, haben die späteren Untersuchungen gezeigt, dass auch in der Milch ganz gesunder Wöchnerinnen nahezu regelmässig pathogene Mikroben vorkommen können. Schon Bumm (54) hatte die Auffassung vertreten, dass die in der Frauenmilch vorkommenden Mikroben durchaus nicht nur aus dem Blute in die Milch ausgeschieden zu sein brauchen, sondern auch von der Haut aus in die Brustdrüse durch kleine Schrunden und Rhagaden eingewandert sein können und die Untersuchungen von Cohn und Neumann, Honigmann, Palleske und Ringel haben diese Auffassung gesichert. Cohn und Neumann fanden bei 44 Untersuchungen 31 mal ausschliesslich Eiterkokken, speziell den Staphyloc. albus in der Milch gesunder Wöchnerinnen. Honigmann der auch die Anzahl der in der Milch vorhandenen Keime berücksichtigte, fand, dass die Zahl zwischen 1 und 9216 Keimen in 1 ccm schwankte, für gewöhnlich aber unter 500 betrug; Cohn und Neumann zeigten, dass die Zahl der Keime um so geringer ist, je kürzere Zeit seit Bildung der Milch verstrichen ist. Dafür, dass diese Keime von der Hautbedeckung aus in die Brustdrüse ausgewandert sind, spricht nicht nur der Befund bei gesunden Wöchnerinnen, sondern auch die räumliche Verteilung; indem nämlich in den ersten Milchproben stets mehr Keime gefunden wurden, wie in den späteren. Dass die Milch nicht im Stande ist, die Eiterkokken abzutöten, wurde durch besondere Versuche von Honigmann gezeigt, und es erklärt sich vielleicht die Thatsache, dass andere an der Hautoberfläche vorhandene saprophytische Spaltpilze nur ausnahmsweise in der Milch gefunden werden, dadurch, dass sie eventuell leichter von der Milch zerstört werden können. — Während aus diesen Untersuchungen hervorgeht, dass der Befund von Spaltpilzen in der

Milch durchaus noch nicht eine Ausscheidung aus dem Blute beweist, liegen doch auch Beobachtungen vor, welche die Ausscheidung durch die Milch sicher stellen. Selbst die Tierversuche von Escherich und Karlinski sind in dieser Beziehung beweisend; aber auch an Menschen und Tieren liegen gesicherte Beobachtungen vor. So fanden z. B. sowohl Cohn und Neumann, als auch Ringel Streptokokken nur bei solchen Wöchnerinnen, die fieberhaft erkrankt waren oder eine Affektion der Genitalorgane darboten. Auch die Beobachtungen Bollingers und seiner Schüler über die Infektiosität der Milch perlsüchtiger Kühe (auch solcher ohne Eutertuberkulose) sprechen dafür, dass pathogene Mikroben durch die Milch ausgeschieden werden können. — Wenn somit durch experimentelle Untersuchungen und Beobachtungen am Menschen festgestellt ist, dass eine grosse Anzahl pathogener Spaltpilze durch die Sekretions- und Exkretionsorgane den Körper verlassen können, ohne dass vorher irgend welche nachweissbare Läsionen der betreffenden Organe vorhanden zu sein brauchen, so ist damit doch keineswegs bewiesen, dass dieser Vorgang bei der Heilung von Infektionskrankheiten von grosser Bedeutung ist. Und namentlich so lange wird die Ausscheidung von Spaltpilzen zur Heilung nicht genügend sein, als noch ein primärer Herd im Körper vorhanden ist, von dem aus immer von neuem die sich lokal vermehrenden Krankheitserreger in das Blut übergehen können. Aber selbst wenn die Ausscheidung der Spaltpilze eine grossartigere ist, als bis jetzt experimentell und beim Menschen beobachtet werden konnte, ist damit die Heilung der Krankheit noch nicht gesichert, weil dazu noch die Entfernung der giftigen Stoffwechselprodukte der Bakterien aus dem Körper gehören würde. Konsequenterweise hat sich deswegen auch Sahli nicht damit begnügt, die Ausscheidung der Spaltpilze aus dem Körper zu befördern, sondern er bemüht sich, durch Zuführung grosser Flüssigkeitsmengen die Toxine im Blute zu verdünnen und aus dem Körper herauszuspülen. In wieweit diese an und für sich durchaus rationelle Therapie Erfolg garantieren kann, hängt nun allerdings davon ab, in welcher Weise und Menge die Toxine der Spaltpilze aus dem Körper ausgeschieden werden. Die bis jetzt darüber vorliegenden Untersuchungen sind zu spärlich, um ein Endurteil zu gestatten.

---

5.

# Über die Immunität bei Infektionskrankheiten, mit besonderer Berücksichtigung der Cellulartheorie

Von

**Elias Metschnikoff,** Paris.

---

## Litteratur.

1. Jenner, An inquiry into the causes and effects of the variolae-vaccinae. London 1778.
2. Pasteur, Mémoire sur la fermentation appelée lactique. Paris 1858.
3. Pasteur, Avec la collaboration de MM. Chamberland et Roux. Comptes rendus de l'Acad. d. Sciences, Vol. XCI, p. 531, 697.
4. Raynaud, Comptes rendus de l'Acad. d. Sciences, Vol. LXXXIV, 1877, p. 453.
5. Richet et Héricourt, Ibid. Vol. CVII, 1888.
6. Behring u. Kitasato, Deutsche med. Wochenschr. 1890, S. 1113 u. 1145; ferner Behring. Gesammelte Abhandlungen. Leipzig 1893.
7. Chauveau, Comptes rendus de l'Acad. d. Sciences, Vol. XC, p. 1396; Vol. XCI, p. 33, 148, 648, 680; ferner Annales de l'institut Pasteur, Vol. II, 1888.
8. Flügge, Studien über die Abschwächung virulenter Bacterien und die erworbene Immunität. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. IV, 1888.
9. Lubarsch, Untersuchungen über die Ursachen der angeborenen und erworbenen Immunität. Berlin 1891. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. XVIII u. XIX.
10. Grohmann, Über die Einwirkungen des zellfreien Blutplasma auf einige pflanzliche Mikroorganismen. Inaug.-Diss. Dorpat 1884.
11. v. Fodor, Deutsche med. Wochenschr. 1887, S. 745.
12. Nuttall, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. IV, 1888, S. 353.
13. Buchner, Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. V, No. 25, Bd. VI, No. 1 u. 21.
14. Buchner, Münchener med. Wochenschr. 1891.
15. Behring, Über die Ursachen der Immunität von Ratten gegen Milzbrand. Centralbl. f. klin. Medicin 1888.
16. Behring u. Nissen, Über die bakterienfeindlichen Eigenschaften verschiedener Blutserumarten. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. VIII, 1890.
17. Behring, Deutsche med. Wochenschr. 1895, S. 1254.

18. Lubarsch, Centralbl. f. Bakteriol., Bd. VI, No. 18—20; ferner Untersuchungen über die Ursachen der angeborenen und erworbenen Immunität.
19. Stern, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XVI, 1894.
20. Vaillard, Annales de l'institut Pasteur, Bd. VI, 1892, p. 676.
21. Emmerich u. di Mattei, Fortschritte d. Medicin, Bd. V, 1888.
22. Emmerich u. Mastbaum, Archiv f. Hygiene 1891.
23. R. Pfeiffer, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XVIII, 1894, S. 1.
24. Hankin, Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. VIII, 1891.
25. Denys et Kaisin, La cellule, Bd. IX, 1893; Denys et Havet, La cellule, T. X, 1894; Havet, Ibid.; Denys, Ibid. 2. fascicule.
26. Buchner, Münchener med. Wochenschr. 1894, S. 717 u. 745.
27. Ehrlich, Deutsche med. Wochenschr. 1891.
28. G. u. F. Klemperer, Berliner klin. Wochenschr. 1891.
29. Roux, Ann. de l'institut Pasteur, Bd. V, 1891.
30. Vaillard, Comptes rendus de la Soc. de Biologie 1891, p. 462.
31. Roux u. Vaillard, Ann. de l'institut Pasteur, Bd. VII, 1893, p. 64.
32. Wladimiroff, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XV, 1893, S. 405.
33. Brieger, Weitere Erfahrungen über Bakteriengifte. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XIX, 1895, S. 101.
34. Metschnikoff, Ann. de l'institut Pasteur 1892.
35. Issaeff, Ann. de l'institut Pasteur 1893.
36. Sanarelli, Ibid.
37. R. Pfeiffer u. Wassermann, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XIV, 1893, S. 59.
38. Kurth Müller, Der Milzbrand der Ratten. Fortschr. d. Medicin 1893.
39. Issaeff, Untersuchungen über die künstliche Immunität gegen Cholera. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XVI, 1894, S. 287.
40. C. Fränkel und Sobernheim, Hygienische Rundschau, No. 3 u. 4, 1894.
41. Bouchard, Essai d'une théorie de l'infection. X. internationaler medic. Congress. Berlin 1890.
42. Charrin, Comptes rendus de la Soc. de Biologie 1889—1891.
43. Roger, Ibid. 1890, und Revue générale des Sciences 1891, p. 410.
44. Bardach, Ann. de l'institut Pasteur 1895, Januarheft, p. 39.
45. Billroth, Über Coccobacteria septica 1874.
46. Grawitz, Virchows Archiv, Bd. LXXXIV, 1881, S. 87.
47. Wolfberg, Untersuchungen zur Theorie des Impfschutzes. Ergänzungshefte z. Centralbl. f. allgem. Gesundheitspflege, Bd. I, 1885.
48. Gamaleïa, Ann. de l'institut Pasteur 1889, p. 543.
49. R. Pfeiffer, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XIX, 1895, S. 77.
50. Panum, Über das putride Gift. Virchows Archiv, Bd. LX, 1874, S. 347, Anm. 1.
51. K. Roser, Beiträge zur Biologie niederster Organismen. Marburg 1881.
52. K. Roser, Entzündung und Heilung. Leipzig 1886.
53. Sudakewitsch, Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie, Bd. I, 1886.
54. P. Ehrlich, Farbenanalytische Untersuchungen zur Histologie und Klinik des Blutes. 1891.
55. Mesnil, Ann. de l'institut Pasteur 1895, Mai.
56. Leber, Fortschr. d. Medicin, Bd. VI, 1888, S. 460; ferner Leber, Die Entstehung der Entzündung. Leipzig 1891.

57. Massart et Bordet, Sur l'irritabilité des leucocytes. Journ. publié p. la Soc. des Sciences med. et nat. de Bruxelles 1890.
58. Pfeffer, Untersuchungen aus dem botanischen Institut in Tübingen, Bd. I.
59. Stahl, Botanische Zeitung. No. 10—12, 1884.
60. Trapeznikoff, Ann. de l'institut Pasteur, Vol. V, 1891, p. 362.
61. Vaillard et Rouget, Ann. de l'institut Pasteur, Bd. VI, 1892.
62. Besson, Ibid. Bd. IX, 1895, p. 189.
63. H. Kossel, Archiv f. Anat. u. Physiol., physiol. Abtlg., 1894, S. 202.
64. Werigo, Ann. de l'institut Pasteur 1892 u. 1894.
65. Borrel, Ibid. 1893 u. 1894.
66. E. Metschnikoff, Leçons sur la pathologie comparée de l'Inflammation. Paris 1892.
67. E. Metschnikoff, Virchows Archiv, Bd. XCVII, 1884, S. 502.
68. Cuénot, Comptes rendus de l'Acad. d. Sciences, Vol. CXIX, 1894, p. 806.
69. Pasteur, Bulletin de l'Académie de Médecine 1878.
70. K. Wagner, Le charbon des Poules. Ann. de l'institut Pasteur, Vol. IV, 1890.
71. Vaillard et Vincent, Ann. de l'institut Pasteur, Vol. VI u. VII, 1891 u. 1892.
72. Funk, Journ. publié par la Soc. r. des sciences médicales 1894, No. 48.
73. Klein, Centralbl. f. Bakteriologie 1893, S. 426.
74. Sobernheim, Hygienische Rundschau 1893, S. 22.
75. Cantacuzène, Recherches sur le mode de destruction du vibrion cholérique dans l'organisme. Paris 1894.
76. P. Ehrlich, Experimentelle Untersuchungen über Immunität. Deutsche med. Wochenschr. 1891, u. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XII, 1892.
77. E. Metschnikoff, Ann. de l'institut Pasteur, Bd. IV, 1890.
78. E. Metschnikoff, Ibid.
79. Hankin, Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. XII, No. 22, 23, 1892, u. Bd. XIV, No. 25, 1893.
80. Kanthack u. Hardy, Philosophical Transactions of the R. Society of London. Bd. LXXXIV, 1894, p. 279—318.
81. E. Metschnikoff, Ann. de l'institut Pasteur, Vol. III, 1889, p. 664.
82. Buchner, Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. VIII, No. 3, 1890, p. 65.
83. Brieger, Kitasato u. Wassermann, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XII, 1892, S. 137.
84. Roux et Vaillard, Ann. de l'institut Pasteur, Vol. VII, 1893, p. 65.
85. F. Klemperer, Archiv f. experimentelle Pharmakologie, Bd. XXXI, 1893, S. 359.
86. His, Untersuchungen über die erste Anlage des Wirbelthierleibes. 1868.
87. Buchner, Berliner klin. Wochenschr. 1894, S. 73.
88. E. Roux, Ann. de l'institut 1894, Oktoberheft.
89. Kobert, Arbeiten des pharmakologischen Instituts zu Dorpat, Bd. VII—X, 1893, 1894.
90. Chatenay, Les réactions leucocytaires vis-à-vis de certaines toxines végétales et animales. Paris 1894.
91. C. Fränkel, Schutzimpfung und Impfschutz. Marburg 1895.
92. Menge, Deutsche med. Wochenschr. 1894, p. 867, 891 u. 907.

## Einleitung.

Viele Erscheinungen der Immunität des Menschen und der Tiere gegen zahlreiche Infektionen sind so auffallend, dass sie seit älteren Zeiten die Aufmerksamkeit der Ärzte auf sich lenken mussten. Die Thatsache, dass es viele Krankheiten gibt, welche ausschliesslich den Menschen befallen,

die Haustiere dagegen unberührt lassen, ferner dass es Tierarten gibt, welche nur für gewisse Epizootien empfänglich sind, liessen auf die Existenz einer spezifischen Immunität schliessen. Auf der anderen Seite die besondere Empfänglichkeit gewisser Alterstufen für verschiedene Krankheiten (Masern nnd Scharlach für Kinder) deutete auf eine besondere Immunität im Bereiche einer und derselben Spezies hin.

Im Laufe der Zeit sammelte sich auf rein empirischem Wege eine ganze Reihe Erfahrungen, die die Immunität als etwas bestimmtes und gesetzmässiges kennen lernten. Seit lange machte man schon Versuche eine künstliche Immunität zu erzeugen. Indem man bemerkt hatte, dass viele Infektionskrankheiten nicht wiederkehren, versuchte man durch Verimpfung schwacher Krankheitsstoffe einen künstlichen Schutz dem Menschen und den Haustieren zu verleihen. So wurde die Variolisation (Impfung mit Blatternvirus) des Menschen, die Verimpfung der Schafpocken, der Rinderpest und der Peripneumonie der Rinder eingeführt. Einige von diesen Schutzmethoden sind wieder verlassen worden, andere werden dagegen noch heutigentags gebraucht.

Eine prinzipielle Modifikation ist von Jenner (1) für den Pockenschutz eingefürt worden, indem er anstatt des gefährlichen Virus der menschlichen Blattern den unschuldigen Krankheitsstoff der Kuhpocken zu den Schutzimpfungen brauchte. Dieser Fortschritt ist ebenfalls auf rein empirischem Boden entstanden.

Zu der bereits ansehnlichen Menge wichtiger Erfahrungen, welche in der Medizin über Immunität vorlagen, gesellten sich noch viele Thatsachen, welche über Syphilis gewonnen wurden. So stellte man die durch einmaliges Überstehen der primären Syphilis erworbene Immunität gegen diese Krankheitsform fest und zwar bei Individuen, welche für die sekundäre und tertiäre Syphilis höchst empfänglich sind.

Die reichhaltigen Erfahrungen über Immunität genügten aber noch nicht, um sich eine allgemeine theoretische Vorstellung über dieses wichtige Phänomen zu bilden. Dazu gehörte ein tieferes Eindringen in das Wesen der Infektionskrankheiten. Die neue Epoche in der Immunitätslehre fällt somit zusammen mit der von Pasteur (2) begründeten Lehre über die Rolle der Mikroorganismen in der organischen Natur.

Nachdem es definitiv festgestellt wurde, dass die Infektionskrankheiten parasitärer Natur sind, ging Pasteur (3) mit seinen zahlreichen Mitarbeitern, besonders mit Chamberland und Roux, daran, Mittel zu finden, um künstliche Immunität gegen pathogene Bakterien zu erzeugen. Nach vielen vergeblichen Bemühungen stellten die genannten Forscher die hochwichtige Thatsache fest, dass die Bakterien der Hühnercholera leicht abgeschwächt werden können und dass diese abgeschwächten

Bakterien einen sicheren Impfschutz gegen starken Virus verleihen. Damit war der Ausgangspunkt sowohl für viele praktische Schutzmethoden, als auch für ein tieferes Eingehen in das Wesen der Immunität gewonnen. Von Pasteur und seinen unmittelbaren Schülern wurden dann Schutzimpfmethoden gegen Milzbrand, Rotlauf der Schweine und die Hundswut ausgearbeitet. Andere Forscher dehnten die dabei gewonnenen Prinzipien für die Schutzimpfung gegen den Rauschbrand der Rinder (Arloing, Cornevin und Thomas) und für eine ganze Reihe der durch Bakterien erzeugten Experimentalkrankheiten der Tiere aus.

Nachdem die von Pasteur aufgestellten und nach einem langen Kampfe allgemein angenommenen Prinzipien der Schutzimpfungen der Tiere und der Menschen definitiv festgestellt wurden, ging man noch weiter, indem man in dem Blute der schutzgeimpften Tiere ein Mittel fand, eine rasche Vaccination und sogar eine Heilung der bereits ausgebrochenen Krankheit zu erreichen. Die ersten Versuche in dieser Richtung sind von M. Raynaud (4), Richet und Héricourt (5) angestellt; die ersten brauchbaren Resultate dagegen von Behring (6) und seinen Mitarbeitern Kitatato, Wernike u. a. erzielt worden. In dieser Beziehung ist vor allem auf die Schutzimpfung und Heilung der Menschen gegen Diphtherie zu verweisen.

Die durch Anwendung künstlich abgeschwächter Bakterien erzeugte Immunität, welche als eins der Hauptergebnisse der Leistungen Pasteurs und seiner Schüler zu bezeichnen ist, bildete den Ausgangspunkt für eine grosse Reihe von Untersuchungen über die Faktoren, die beim Zustandekommen der natürlichen und der künstlich erworbenen Immunität thätig sind. Im folgenden werden wir auf die zahlreichen Versuche, eine theoretische Anschauung über die Immunität zu gewinnen, näher eingehen.

## I. Ältere Immunitätstheorien.

Nachdem es ihm gelungen war zu konstatieren, dass der Organismus, welcher dem Einfluss abgeschwächter Bakterien unterworfen war, eine Widerstandsfähigkeit gegenüber vollvirulenten Bakterien derselben Spezies erlangt, versuchte Pasteur eine theoretische Erklärung dieser Erscheinung zu geben. Als Chemiker, der die grössten Kenntnisse in der Gährungsfrage erwarb, suchte er nach Analogieen zwischen den Immunitätsvorgängen und den Gährungsphänomenen. Auf Grund dieser Erwägungen kam er zur Vorstellung, dass der durch Schutzimpfungen unempfänglich gewordene Organismus einen für das Wachstum der pathogenen Mikroben ungünstigen Nährboden darstellt, entweder weil die Bakterien der Schutzstoffe irgend etwas schädliches für ihr eigenes Wachstum zurückgelassen oder weil sie aus dem Organismus irgend welche für sie unentbehrlichen

Nahrungsstoffe entzogen haben. Dieser durchaus rein chemische Standpunkt gab Veranlassung zur Aufstellnng von zwei Immunitätstheorien, welche als Retentionstheorie und als Erschöpfungstheorie bezeichnet wurden.

Pasteur selbst begnügte sich nur mit Andeutungen seiner Anschauungen, wobei er sich mehr der Erschöpfungstheorie näherte; andere haben dagegen diese gelegentlichen Vermutungen zu wahren Theorien erhoben. So namentlich Chauveau (7), welcher besonders die Retentionstheorie entwickelte. Er erblickte einen zwingenden Beweis für diese Ansicht in den von ihm ermittelten Thatsache, dass die von gegen Milzbrand vaccinierten Schafen geborene Lämmer eine hereditär erworbene Immunität besitzen. Auf den Einwand, dass in diesem Falle die Lämmer durch einzelne in die Frucht übergegangene Bazillen der Vaccine geschützt wurden, erwiederte Chauveau, dass ein solcher Übergang der Bakterien durch die Placenta nur in sehr seltenen Fällen stattfindet, während doch die hereditär erworbene Immunität eine konstante Regel ist. Jetzt weiss man, dass diese Immunität durch die in den Vaccinen vorhandenen Substanzen vermittelt wird, ohne dass die Bakterien selbst in die Frucht überzugehen brauchten. Man weiss aber auch, dass diese Immunität durchaus nicht auf dem Vorhandensein von besonderen, für das Wachstum der Bakterien direkt hemmenden bakteriellen Produkten beruht. Und da es sehr oft festgestellt wurde, dass pathogene Bakterien sehr gut im Blute und in anderen Körpertsäften der Tiere wachsen können, gegen welche die letzteren geschützt wurden, so konnte man eine solche Thatsache keinesfalls mit den Postulaten der Retentionstheorie vereinigen. Auf der anderen Seite ist es von mehreren Forschern, namentlich von Flügge (8) und Lubarsch (9) hervorgehoben worden, dass es unmöglich ist anzunehmen, dass die im Organismus zurückbehaltenen bakteriellen Hemmungsstoffe so lange unausgeschieden bleiben, als die erworbene Immunität dauert.

## II. Existenzbedingungen der Infektionserreger.

Die oben berührten Anschauungen haben das unter sich gemein, dass sie den Organismus als einen durchaus passiven Behälter ansehen und folglich den ganzen Vorgang der Immunität auf die Eigentümlichkeiten der Bakterien zurückführen. Deshalb bewegen sich die beiden erwähnten Theorien ausschliesslich im Bereiche der erworbenen Immunität. Um die so zahlreichen und mannigfaltigen Erscheinungen der natürlichen Unempfänglichkeit zu erklären, versuchte man in der speziellen Empfindlichkeit pathogener Mikroben zu den physikalischen und chemischen Bedingungen im Organismus genügende Ursache zu finden. So glaubte man, dass in dieser Beziehung sich die pathogenen Mikroorganismen genau so

verhalten, wie die Entozoen. Viele von diesen letzteren können in der That nur im Körper einer einzigen Art von Tieren leben; alle anderen Arten sind dagegen nicht imstande den Parasiten zu ernähren und sind deshalb diesem gegenüber durchaus immun.

Eine solche Auffassungsweise lässt sich indessen nur auf äusserst empfindliche Eingeweidewürmer, vielleicht auch auf Hämatozoen anwenden. Die Bakterien aber, welche die grösste Mehrzahl der Infektionskrankheiten erregen, zeichnen sich gerade durch eine ausserordentliche Unempfindlichkeit dem Nährboden gegenüber aus. So wachsen z. B. die Milzbrandbazillen nicht nur im Blute aller möglichen Tiere (sowohl Wirbeltiere wie wirbellosen), sondern noch in verschiedenartigsten organischen Nährböden tierischen und pflanzlichen Ursprungs, wie z. B. Fleischbrühe, Gelatine, Kartoffeln u. s. w. Die Choleravibrionen können als ein weiteres Beispiel der grössten Anspruchslosigkeit inbezug auf die Existenzbedingungen angeführt werden. Falls die Leichtigkeit des Wachstums eine Hauptbedingung der pathogenen Leistungen der Mikroorganismen wäre, dürfte man kaum eine dem Milzbrande oder der Cholera unempfängliche Tierspezies finden. Und doch in der Wirklichkeit ist es ganz anders. Viele Tiere, sogar unter den Säugern, sind immun gegen Milzbrand; der Cholera gegenüber ist die Empfänglichkeit geradezu eine Ausnahmserscheinung.

Dasselbe gilt für die physikalischen Lebensbedingungen. Die meisten pathogenen Bakterien sind in dieser Beziehung so wenig anspruchsvoll, dass man zu diesem Faktor unmöglich Zuflucht nehmen kann. Solche Thatsachen, wie die Unmöglichkeit der Tuberkelbazillen unterhalb 30° zu wachsen, bilden zu seltene Ausnahmen von der Regel, als dass man auf ihnen irgend ein allgemein gültiges Erklärungsprinzip aufstellen dürfte.

## III. Theorie der bakterientötenden Körpersäfte.

Die einfachsten Auffassungen der Immunität, obwohl ganz auf physikalisch-chemischem Boden fussend, sind jedoch nicht imstande eine genügende Lösung der Hauptfrage zu geben. Nachdem dieses Resultat immer deutlicher wurde, suchte man nach anderen Wegen, um das Problem zu lösen. In dieser Beziehung hat die humorale Richtung in der Immunitätslehre eine grosse Rolle gespielt. Man wollte die mannigfaltigsten Erscheinungen der natürlichen oder künstlich erworbenen Immunität auf die Fähigkeit des Blutplasma sowie anderer Körperflüssigkeiten, Sekrete und Exkrete, wie Schleim, Eiweiss, Speichel, Humor aqueus, Transsudate und Harn, zurückführen. Es entstand eine ganze Litteratur über die bakterientdtende Eigenschaft aller dieser Körpersäfte, über Versuche berichtend, welche ganz auf humoral-pathologischem Boden fussten. In der Absicht, dieser Richtung eine gewisse Schranke zu setzen, ist manchmal

von gegnerischer Seite hervorgehoben worden, dass die Körpersäfte in letzter Instanz von Zellen erzeugt werden und dass deshalb die humoralistischen Erklärungen schliesslich doch auf cellulare Prinzipien zurückgeführt werden müssen. Dieser Standpunkt ist jedenfalls unrichtig. Da ja der genannte Organismus, Organe und Säfte, schliesslich von der Eizelle stammen, so wäre es bei einer solchen Fragestellung überhaupt ganz unmöglich von einem Gegensatze zwischen beiden zu sprechen: alles würde einfach cellulär sein. Obwohl das Blutplasma resp. die anderen Körpersäfte in letzter Instanz von Zellen stammen, so können sie doch Eigenschaften aufweisen, welche in keinem unmittelbaren Zusammenhange mit der Zellenthätigkeit stehen. In diesem Falle üben die Körperflüssigkeiten bestimmte Funktionen in einer ganz passiven Weise aus. So muss die Frage aufgefasst werden und so ist sie wirklich von vielen Autoren begriffen worden. Deshalb hat man die als Grund der Immunität supponierte bakterientötende Eigenschaft der Körpersäfte fast ausschliesslich an den aus dem Organismus entzogenen Flüssigkeiten untersucht.

Seitdem Grohmann (10) im Jahre 1884 seine These: »in dem Plasma besitzt der Organismus vielleicht ein desinfizierendes Mittel« aufstellte, ist eine unzählige Menge Arbeiten erschienen, um die bakterientötende Kraft der Körperflüssigkeiten festzustellen und eine Immunitätstheorie in echt humoralem Sinne darauf zu begründen. Obwohl es schon früher bekannt war, dass pathogene Mikroorganismen in der Blutflüssigkeit empfänglicher und immuner Tiere im ganzen ganz gut gedeihen, so glaubte man doch durch näheres Eingehen in die Frage besseres finden zu können. Und in der That konstatierten v. Fodor (11), Nuttall (12) und viele andere Forscher, dass manche Bakterien in defitriniertem Blute und im Humor aqueus verschiedener Tiere in grosser Menge zu Grunde gehen. Dasselbe ist dann später von Buchner (13) auf das Blutserum ausgedehnt worden. Es hat sich überhaupt erwiesen, dass viele tierische Flüssigkeiten ein ausgesprochenes Vermögen haben eine gewisse Desinfektionsthätigkeit auszuüben, dass aber in der grössten Mehrzahl der Fälle, nach einer Periode des Absterbens, die übrig gebliebenen Bakterien sich zu vermehren anfangen und schliesslich eine mehr oder weniger reichhaltige Kultur liefern.

Das nähere Eingehen in die bakterientötende Eigenschaft des Blutes lehrte, dass diese Fähigkeit leicht aufgehoben werden kann, indem sie schon nach einer Erhitzung auf 55—60° vollkommen aufhörte. Man suchte den Grund dieser Erscheinung in dem Vorhandensein sehr labiler bakтericider Stoffe in den Körperflüssigkeiten, welche von Buchner (14) mit dem allgemeinen Namen der Alexine belegt wurden.

Es galt nun nachzuforschen, in welcher Beziehung sich dieses bakterientötende Vermögen der Körpersäfte zur natürlichen und künstlichen

Immunität befindet. Von den meisten Forschern, welche diese Frage berührten, wurde sie im positiven Sinne entschieden, weshalb man die Annahme aufstellte, dass die Immunität vorzugsweise auf der desinfizierenden Kraft der Körperflüssigkeiten, welche man als eine durchaus passive humorale Eigenschaft aufgefasst hatte, beruht.

Viele Hindernisse für die Aufnahme einer solchen Theorie liessen aber nicht lange auf sich warten. Es fiel bald auf, dass das best bewiesene Beispiel einer bakterientödtenden Kraft des Blutes, die Vernichtung der Milzbrandbazillen durch Kaninchenblut, gerade eine Tierspezies betrifft, welche sich durch eine sehr grosse Empfindlichkeit dem Milzbrande gegenüber auszeichnet. Man konstatierte weiter, dass überhaupt die bakterientötende Eigenschaft der Körpersäfte sehr oft in einem grellen Kontraste zu den Erscheinungen der Immunität steht und dann noch, dass die Vorgänge in dem extravaskulären Blute ganz anders verlaufen, als im lebenden Organismus selbst.

Nachdem Behring (15) die merkwürdige Thatsache entdeckte, dass das Serum weisser Ratten eine ausserordentliche Desinfektionskraft den Milzbrandbazillen gegenüber offenbarte, suchte er die supponierte Immunität dieser Tiere auf besondere, im Blute gelösten organischen Basen zurückzuführen. In Verbindung mit Nissen (16) machte er dann eine systematische Reihe wichtiger Experimente behufs der Entscheidung der Frage, ob die bakterientödtende Kraft des Blutserums allgemein mit der Immunität im ursächlichen Zusammenhange steht. Die Antwort ist in negativem Sinne ausgefallen. Es hat sich erwiesen, dass aus einer ganzen Anzahl von Beispielen, die bakterientötende Kraft des Blutserums nur im Falle des Vibrio Metschnikowii mit der Immunität sich im vollsten Einklange befand. Sonst besass das Blutserum gegen andere Krankheiten (Milzbrand oder Pneumokokkenseptikämie) immunisierter Tiere kein ausgesprochenes bakterientötendes Vermögen. Das Blut natürlich immuner Tiere erwies sich ebenfalls in dieser Beziehung machtlos. Auf Grund einer ganzen Reihe negativer Ergebnisse hat Behring (17) selbst die Theorie der bakterientötenden Eigenschaft der Säfte als Ursache der Immunität aufgegeben und nur für einzelne Ausnahmsfälle gelten gelassen. Aber auch aus der Reihe der letzteren musste man einige Beispiele ausschliessen. So hat es sich erwiesen, dass das merkwürdige Vermögen des Rattenserums die Milzbrandbazillen abzutöten, durchaus nicht in einem ursächlichen Zusammenhange mit der Immunität steht, weil die weissen Ratten, die ein so baktericides Serum besitzen, selbst nichts weniger als milzbrandfest sind. Das weitere Studium dieser Erscheinungen hat gezeigt, dass Ratten, welche selbst sehr empfänglich gegenüber dem Milzbrande sind, ein Blutserum

liefern, dessen kleine Bruchteile imstande sind, andere Ratten oder Mäuse gegen Milzbrand zu schützen.

Dieses Beispiel hat von neuem gelehrt, dass es sehr grosser Unterschied besteht zwischen den Erscheinungen, welche die Körpersäfte ausserhalb des Tierkörpers aufweisen, und solchen, welche sich im lebenden Organismus abspielen. Auf diesen Umstand hat man schon früher aufmerksam gemacht. So hat vor allem Lubarsch (18) zuerst zwingende Beweise dafür geliefert, dass das Blut lebender Kaninchen durchaus nicht imstande ist eine solche bakterientötende Wirkung zu entfalten, wie deren ausserhalb des Organismus bereitetes und untersuchtes Blutserum.

Die hervorgehobenen Haupteinwände gegen die auf Grund der baktericiden Eigenschaft der Körpersäfte aufgestellte humorale Theorie der Immunität, sind bereits seit einer Reihe von Jahren aufgestellt und seitdem immer wieder bestätigt worden. So hat Behring selbst die Thatsache mehrmals konstatiert, dass Diphtheriebazillen im Blutserum immunisierter Tiere ganz gut wachsen. Dasselbe hat Stern (19) für Typhusbazillus, ich für Bakterien der Pneumoenteritis der Schweine nachgewiesen. Vaillard (20) hat ferner beobachtet, dass Tetanusbazillen im Blutserum höchst vaccinierter Tiere gedeihen können, obwohl ihnen überhaupt die Blutflüssigkeit als Nährboden nur wenig zusagt. Auf Grund dieser sämtlichen Ergebnisse hat die grösste Mehrzahl der früheren Verteidiger dieser Theorie dieselbe nunmehr ganz aufgegeben.

Eine besondere Modifikation der baktericiden Theorie ist von Emmerich vorgeschlagen worden. Auf Grund seiner mit di Mattei ausgeführten Versuche an Kaninchen, welche gegen den Rotlaufbazillus geschützt wurden, ist er zur Annahme gelangt, dass diese Bakterien im immunen Tierkörper in wenigen (15—25) Minuten durch Flüssigkeiten getötet werden, welche wie die stärksten Antiseptica wirken. Diese baktericiden Säfte sind nach Emmerich nichts anderes als Ausscheidungsprodukte der Zellen, welche, durch Bakterien gereizt, zur Sekretion befördet werden. Diese Theorie musste verlassen werden, nachdem es von mir nachgewiesen wurde, dass die Rotlaufbazillen im immunen Kaninchenkörper durchaus nicht nach 15—20 Minuten getötet werden, sondern mehrere Stunden, ja sogar tagelang verweilen können. Emmerich (22) hat diese Versuche mit Mastbaum wiederholt und hat dann selbst eingesehen, dass die Bazillen im immunen Organismus erst nach 8—10 Stunden zerstört werden. Es ist jetzt ganz allgemein anerkannt, dass die pathogenen Bakterien im immunen Organismus sich überhaupt sehr lange, oft monate- und sogar jahrelang lebendig erhalten können.

In neuester Zeit ist die Emmerich'sche Theorie von der Ausscheidung baktericider Säfte von R. Pfeiffer (23) wieder aufgenommen worden

auf Grund ausführlicher Versuche an gegen Choleraperitonitis geschützten Meerschweinchen. In diesem Beispiele hat Pfeiffer eine sehr ausgesprochene extracelluläre Abtötung der Choleravibrionen beobachtet, welche aber nicht von fertig bestehenden Körpersäften, sondern von durch zellige Elemente ad hoc ausgeschiedene antiseptische Sekrete bewerkstelligt wurden. Diese Theorie ist demnach keineswegs als eine echt humorale aufzufassen, da sie eine aktive Zellenthätigkeit voraussetzt. Wir können dieselbe eher als eine vermittelnde cellular-humorale Theorie bezeichnen, die zwar eine baktericide Wirkung der Flüssigkeiten annimmt, aber zu gleicher Zeit sie einer cellularen Funktion unterordnet.

Die echt humoralen baktericiden Theorien mussten in ihrer weiteren Entwickelung, das sie selbst nicht imstande waren den Immunitätserscheinungen eine genügende Erklärung zu geben, sich in eine viel weniger ausschliessliche humoral-cellulare Theorie der baktericiden Wirkung von Zellensekreten umwandeln. Hier muss noch auf die Versuche von Hankin (24), von Denys (25) mit seinen Mitarbeitern und von Buchner (26) hingewiesen werden, die Theorie der baktericiden Säfte mit den Thatsachen in Einklang zu bringen, mittelst der Annahme, dass diese Flüssigkeiten von den Leukocyten abstammen. Die Leukocytose hätte nach dieser Ansicht eine heilbringende Rolle, indem sie zur grösseren Entfaltung der baktericiden Kraft wesentlich beitragen sollte.

Alle diese Modifikationen der Theorie der baktericiden Körpersäfte greifen so stark in die cellulare Theorie der Immunität ein, dass sie im Zusammenhang mit der letzteren besprochen werden sollen.

## IV. Antitoxische und stimulierende Einflüsse.

Gerade das Misslingen der Theorie der bakterientötenden Körpersäfte, als Grundlage der Immunität, hat Behring veranlasst nach anderen Eigenschaften des zellfreien Blutserums, welche man mit grösserem Erfolge als Basis einer neuen humoralen Theorie der Immunität benutzen könnte, zu suchen. Dies gab Veranlassung für die Entdeckung der antitoxischen Wirkung des Blutserums, die bereits so glänzende Resultate für die Praxis lieferte.

Der Gedanke lag nahe, in diesen Antitoxinen die Ursache der Immunität zu erblicken und versuchten einige Autoren, wie Ehrlich (27) und die Gebrüder Klemperer (28), darauf die Grundlage einer antitoxinischen Theorie der Immunität aufzubauen. Die antitoxinische Kraft der Körpersäfte, dieser Theorie gemäss, sollte die Bakterien ihrer Hauptwaffe, der Toxine, berauben und sie aus gefährlichen Parasiten in harmlose Saprophyten umwandeln.

Kaum waren diese Gedanken eben formuliert, als eine ganze Reihe von Thatsachen zur Kenntnis kam, welche die antitoxische Theorie der Immunität unmöglich machte. Bereits auf dem internationalen hygienischen Kongresse in Londen in 1891, teilte Roux (29) verschiedene Thatsachen und Schlussfolgerungen mit, welche sogar beim Tetanus die antitoxische Theorie der Immunität unanwendbar machten. Nach den Untersuchungen Vaillards (30) kann weder die natürliche Immunität des Huhns gegen Tetanus, noch die künstliche Immunität der Kaninchen gegen diese Krankheit auf die Antitoxine des Blutes zurückgeführt werden. Später kamen noch viele andere Thatsachen hinzu, welche in dem gleichen Sinne sprachen. So sahen Roux und Vaillard (31) Menschen und Tiere, welche mit antitoxischem Serum behandelt wurden, regelmässig an Tetanus sterben, trotz der hohen antitoxischen Kraft ihres Blutes. Behring (6) selbst und sein Schüler Wladimiroff (32) konnten dann selbst konstatieren, dass immunisierte Tiere an Tetanus sterben und dabei eine sehr grosse antitoxische Wirkung ihres Blutserums entfalten können.

Ganz vor kurzem hat Brieger (33) über eine Ziege berichtet, welche, trotz ihrer hohen Immunität gegen Tetanus, doch an einer Toxindosis erlag zu einer Zeit, als ihre Körpersäfte (Blut und Milch) eine hohe antitoxische Kraft besassen. Behring hat analoge Thatsachen über Diphtherie gesammelt, sodass er selbst zum Resultate kam, dass es sogar für Tetanus und Diphtherie, neben einer humoralen »Antitoxinimmunität«, noch eine »Gewebsimmunität« existiert. Bei einem solchen Thatbestande ist es begreiflich, dass die antitoxische Theorie sofort nach ihrer Formulierung aufgegeben werden musste und dass es ganz aussichtslos war, sie auf solche Krankheiten auszudehnen, wo Antitoxine gar nicht zur Schau gebracht werden konnten.

Die erste Zeit nach der Behring'schen Entdeckung glaubte man allgemein, dass wenn das Blutserum eines Tieres eine Krankheit verhinderte oder heilte, das einzig und allein dem antitoxischen Vermögen des Blutplasma zugeschrieben werden musste. Indessen lehrte bald die nähere Untersuchnng, dass eine präventive und therapeutische Wirkung der Körpersäfte auch ohne Spur einer antitoxischen Kraft bestehen kann. Dies wurde zum erstenmale vom Verfasser dieser Zeilen für die Bakterien der Pneumoenteritis der Schweine (34) nachgewiesen und dann von anderen Forschern Isaeff (35), Sanarelli (36), Pfeiffer und Wassermann (37) etc. für eine ganze Reihe Infektionskrankheiten (Pneumokokkensepticämie, Vibrio Metschnikowii, Choleraperitonitis, Typhus) bestätigt. Das Blutserum wirkt in diesen Fällen also nicht als ein antitoxisches Mittel, sondern in irgend einer anderen Weise. Die ausgedehnte Analyse dieser Erscheinung, welche zunächst für das Bakterium der citier-

ten Schweinekrankheit angeführt wurde, zeigte bald, dass das präventive Blut nicht direkt auf Parasiten wirkt, sondern den befallenen Organismus kräftigt und seine Schutzkräfte steigt und stimuliert. Die Bakterien werden folglich nur auf indirektem Wege getroffen. Diese Schlussfolgerung wurde auf andere Infektionskrankheiten ausgedehnt und namentlich durch solche Thatsachen gestützt, wo die präventive Wirkung nicht durch Körpersäfte, sondern durch andere Flüssigkeiten, wie Liebigs Fleichextraktlösung oder Bouillon ausgelöst wird. Eine soche stimulierende Wirkung auf den Organismus bemerkte Kurt Müller (38) bei der Behandlung der Ratten mit Liebigs Fleischextrakt mit nachträglicher Infektion mit Milzbrandbazillen. Dann zeigte Issaeff (39), dass die Bouillon oder die physiologische Kochsalzlösung, in die Bauchhöhle der Meerschweinchen eingespritzt, diese Tiere vor Choleraperitonitis schützen. Hier ist eine direkte Wirkung auf Choleravibrionen um so weniger anzunehmen, als die Bouillon ein ausgezeichnetes Nährmedium für diese Bakterien darstellt. C. Fränkel und Sobernheim (40) schliessen ebenfalls auf eine indirekte und stimulierende Wirkung der Körpersäfte aus ihren Versuchen. in welchen sie durch Einspritzen des Blutserums der gegen Cholaperitonitis schutzgeimpfter Meerschweinchen in den Körper nicht immuner Tiere derselben Spezies den Körpersäften der letzteren präventive Eigenschaften verleihen. R. Pfeiffer und Issaeff haben noch merkwürdigere Resultate erhalten, indem sie denselben präventiven Effekt durch Einspritzen des Blutserums nicht immuner Meerschweinchen in den Körper anderer, ebenfalls nicht immuner Tiere erzeugten.

Die nähere Bekanntschaft mit den antitoxischen und präventiven Erscheinungen führen einstimmig zur Schlussfolgerung, dass man mit einer Annahme einfacher humoraler Faktoren für die Erklärung der Immunität unmöglich ausreichen kann und dass man unbedingt eine »Gewebsimmunität« oder eine stimulierende Wirkung auf die lebenden Elemente des Organismus annehmen muss.

## V. Theorie der abschwächenden Wirkung der Körpersäfte.

Nachdem Grohmann (10) keine richtige Abtötung der Mikroorganismen durch Blutserum erzielen konnte, äusserte er die Vermutung, dass diese Körperflüssigkeit vielleicht doch eine virulenzabschwächende Wirkung besitzt. Er machte in dieser Richtung einige Versuche mit der Wirkung des Blutplasma auf Milzbrandbakterien, die aber keine deutlichen Resultate lieferten. Später habe ich die Thatsache konstatiert, dass die im Blutserum immunisierter Hämmeln gewachsenen Milzbrandbazillen nicht mehr im stande sind Kaninchen zu töten, weshalb ich eine virulenzabschwächende Wirkung des immunen Blutserums annahm. Diese Schluss-

folgerung ist dann von Bouchard (11) und seinen Schülern [Charrin (12) und Roger (13)] aufgenommen worden, welche eine Theorie der abschwächenden Wirkung der Körpersäfte in ihrer Beziehung zur Immunität aufstellten. Sie weisen nach, dass in den Fällen, wo das Serum immunisierter Tiere keine baktericide Wirkung ausübt, die in demselben gewachsenen Kulturen äusserst abgeschwächt werden. So z. B. die im Blutserum vaccinierter Kaninchen gezüchteten Streptokokken und Pneumokokken. Die genannten Forscher schliessen daraus auf eine Virulenzabschwächung der Bakterien im immunen Körper. Diese Schlussfolgerung befand sich aber im Widerspruche mit der von der Pasteur'schen Schule festgestellten allgemeinen Thatsache, dass die Bakterien im immunen Organismus gewöhnlich verstärkt werden. Diese Regel ist so verbreitet, dass man im Pasteur'schen Laboratorium die Passagen durch den immunen Tierkörper als die beste Methode der Virulenzsteigerung anwendete. Noch ganz letzthin hat sich diese Methode sehr gut bewährt in den Händen von Bardach (44), welcher durch Passagen durch den immunen Organismus der Hunde bei schwachen Diphtheriebazillen eine 80 fache Virulenzsteigerung erzielte.

Dieser Widerspruch zwischen dem Verhalten der Bakterien im Blutserum und im immunen Organismus konnte nach der Feststellung der schützenden Eigenschaft des Blutserums vaccinierter Tiere leicht gelöst werden. Ein Vergleich zwischen der pathogenen Wirkung der im Blutserum immunisierter Tiere gewachsenen Bakterien, wenn sie mit diesem Nährboden zusammen eingeführt, oder wenn sie zuerst vom Blutserum befreit werden, hat gezeigt, dass im letzteren Falle von einer Abschwächung nichts oder fast gar nichts bleibt. Wenn man dagegen zu den Bakterien, welche auf gewöhnlichen, nicht immunen Nährböden erhalten wurden, etwas Blutserum eines immunisierten Tieres zusetzt, so bleibt die pathogene Wirkung fast oder beinahe ganz aus. Dieses Resultat wurde zunächst für das Bakterium der Pneumoenteritis der Schweine erhalten und dann von Issaeff (35) auf den Pneumokokkus und von Sanarelli (36) auf den Vibrio Metschnikowii ausgedehnt.

Die im Blutserum schutzgeimpften Tiere kultivierten Bakterien werden also nicht abgeschwächt, sondern in ihrer pathogenen Wirkung durch den schützenden Effekt des Serums maskiert. Dieses Resultat steht im völligen Einklange mit der oft konstatierten Thatsache, dass die im immunen Blutserum kultivierten Bakterien, in andere Nährböden übertragen, dort vollkommen virulente Kulturen liefern.

Die Theorie der abschwächenden Wirkung der Körpersäfte schutzgeimpfter Tiere hat somit ihren Boden verloren und musste gänzlich verlassen werden. Hier, wie in der Frage der baktericiden und der anti-

toxischen Einflüsse, darf die Rolle der lebendigen Teile des Organismus, welche durch das immune Blutserum beeinflusst werden, durchaus nicht vernachlässigt werden.

## VI. Celluläre Immunitätstheorien. Giftfestigkeit.

Wir haben in den vorhergehenden Kapiteln gesehen, wie die Theorie der baktericiden Wirkungen der Körpersäfte von der ursprünglich rein humoralen zu einer eklektisch humoral-cellularen Auffassung übergehen musste. Dasselbe Schicksal hat auch die übrigen humoralen Theorien der Immunität betroffen. Man kann überhaupt die Schlussfolgerung formulieren, dass die grosse Menge der in den letzten Jahren gesammelten Thatsachen die Unmöglichkeit gezeigt haben, die Erscheinungen der Immunität vom humoral-pathologischen Standpunkte zu erklären.

Was die cellular-pathologisehen Theorien der Immunität betrifft, so sind sie ziemlich zahlreich und haben bereits eine ziemlich lange Geschichte hinter sich.

Es ist überflüssig über die noch wenig klaren Anschauungen zu berichten, die in der Periode der Wissenschaft formuliert wurden, welche der mikrobiologischen Richtung vorausging. Ferner ist es unmöglich alle die Ansichten über das zustandekommen der Immunität hier anzuführen, welche gelegentlich von verschiedenen Autoren geäussert wurden. Als Beweis, dass man schon seit lange die Notwendigkeit empfunden hat in der Immunitätsfrage zum Anteil lebender Körperteile zu rekurrieren, kann ich den Namen von Billroth (45) anführen, welcher in seiner Arbeit über »Coccobacteria septica« die Ansicht aussprach, dass »die vitalen Prozesse in den Geweben die Gewebsflüssigkeiten und zum Teil auch die Sekrete in einem Zustand erhalten, dass sie nicht unbedingt und nicht ohne weiteres als Nährmaterial für Coccobacteria dienen können«. (S. 139.) Ähnliche Anschauungen sind noch von mehreren anderen Autoren ausgesprochen worden. Nach Grawitz (46) besteht die erworbene Immunität in einer besonderen »Umstimmung der Gewebszellen«, infolge welcher diese Elemente in den Zustand einer »höheren Ernährungsenergie« geraten. Wolfberg (47) hat dann eine Theorie entwickelt, nach welcher die Immunität durch die Auslese kräftigster Zellen im Organismus bewerkstelligt wird.

Als man die Thatsache erkannte, dass die Mikroorganismen hauptsächlich durch ihre giftigen Produkte dem Organismus schädlich werden, war man geneigt anzunehmen, dass die Immunität auf der Unempfindlichkeit zelliger Elemente gegenüber diesen Toxinen beruhe. Es gibt in der That Beispiele, wo der tierische Körper sich durch eine eigentümliche Indifferenz gegenüber bakteriellen Produkten auszeichnet, welche für andere

Tiere in höchstem Grade schädlich sind. Während die Säugetiere ganz ausserordentlich für Tetanustoxin empfindlich sind, sind die Vögel und die niederen Wirbeltiere diesem Gifte gegenüber ganz immun. Ein Beweis, dass diese Resistenz nicht etwa auf einer antitoxischen Kraft der Körpersäfte beruht, wird dadurch geliefert, dass das Blut solcher tetanusimmuner Tiere, wie es zuerst Vaillard (30) für das Huhn gezeigt hat, mehrere Tage lang das sehr wirksame Toxin unverändert behält. Genaueres über diese Unempfindlichkeit ist nichts bekannt, die Thatsache bleibt aber trotzdem bestehen.

Wollte man ein solches Beispiel zur Basis einer allgemeinen Theorie der Immunität benutzen, so würde man sofort auf unüberwindliche Hindernisse stossen. Denn es muss als allgemeine Regel aufgestellt werden, dass die Immunität gegen Infektionskrankheiten durchaus nicht auf einer Giftfestigkeit beruht. Sehr viele Saprophyten, welche gar nicht im stande sind eine Infektion auszulösen, besitzen trotzdem sehr giftige Produkte. So ist schon der Coccobacillus prodigiosus ein sehr toxisches Bakterium, gegenüber welchem die Tiere aber vollkommen immun sind. Bei den Versuchen, eine pathogene Wirkung von vielen Mikroben auf Laboratoriumtiere zu erzielen, bemerkt man nur zu oft, dass trotz eines ausserordentlich toxischen Effektes, die Infektion regelmässig ausbleibt. So passiert es in den meisten Fällen mit dem Typhusbazillus. Auch die künstlich erworbene Immunität kann durchaus nicht auf eine Giftfestigkeit zurückgeführt werden, da es ja allgemein bekannt ist, dass die gegen Infektionskrankheiten geschützten Tiere nichts weniger als giftfest sind. Diese Thatsache ist zuerst von Gamaleïa (48) für den von ihm entdeckten Vibrio Metschnikowii konstatiert worden. Später wurde sie bei vielen anderen Infektionskrankheiten (Pyocyaneuskrankheit, Hog-Cholera, Cholera-peritonitis, Pneumokokkenseptikämie u. s. w.) beobachtet. Neuerdings hat R. Pfeiffer (49) berichtet, dass Meerschweinchen, welche ganz ausserordentlich stark gegen Choleravibrionen immun sind, infolge sehr lange fortgesetzter Schutzimpfungen, dennoch ebensowenig giftfest sind, wie neue, gar nicht geschützte und durchaus empfindliche Tiere derselben Spezies.

Im grossen und ganzen muss demnach anerkannt werden, dass sowohl die natürliche als die erworbene Immunität nicht auf einer Giftfestigkeit beruhen, sondern darauf zurückzuführen sind, dass im lebenden Organismus Kräfte bestehen, welche die Bildner der Toxine, d. h. die Mikroorganismen, in ihrer pathogenen Wirkung hemmen oder dieselben sogar zerstören. Um über die Immunitätsfrage ins klare zu kommen, müssen wir demnach eine genauere Übersicht der bakterientötenden cellularen Einflüsse abgeben.

## VII. Geschichte der Phagocytenlehre.

Die erste Andeutung über die cellulare Abtötung der Mikroorganismen im tierischen Körper habe ich in einer Bemerkung Panums (50) zu seinem Aufsatze über »das putride Gift« gefunden. Nachdem er über das von Ravitsch angegebene »zu Grunde gehen« der Fäulnisbakterien im tierischen Organismus berichtete, setzte Panum folgende Worte hinzu: »Für die Beantwortung der Frage, wie und wo die in den Kreislauf lebender Tiere hineingebrachten gewöhnlichen Fäulnisbakterien verschwinden mögen, scheint man einen Anhaltspunkt zu finden in der interessanten Mitteilung von Birch-Hirschfeld, der zufolge durch Injektion in den Kreislauf gebrachte »Mikrokokken«, nachdem sie zum grossen Teil in die Blutkörperchen eingedrungen waren, in den Lymphdrüsen und in der Milz angehäuft gefunden wurden. Dass die gewöhnlichen stabförmigen Fäulnisbakterien aber im lebendigen Organismus wirklich zu Grunde gehen, dafür spricht nicht nur der Umstand, dass sie wirkungslos bleiben, sondern« .... etc. In diesen Zeilen ist doch schon ein Hinweis dafür gegeben, dass Blutkörperchen (es werden zweifellos Leukocyten darunter gemeint) ins Blut eingeführte Bakterien aufnehmen und dieselben zu Grunde richten.

Viel bestimmter spricht sich im gleichen Sinne Karl Roser (51) in einer kleinen, im Jahre 1881 in Marburg erschienen Broschüre: »Beiträge zur Biologie niederster Organismen« aus. In dieser Arbeit, in welcher Beobachtung und Spekulation innig miteinander vermischt sind, stellt Roser den Hauptsatz auf: »Nur derjenige Schmarotzer oder Infektionspilz kann im tierischen Körper haften, der zuvor an den Salzgehalt des Blutes des letzteren angepasst ist.« (S. 14.) Am Schlusse des betreffenden Abschnittes spricht er folgende zwei Sätze aus: »Die Immunität vollkommen gesunder Tiere und Pflanzen gegenüber den Infektionspilzen beruht meiner Auffassung nach: 1. Auf dem relativen Salzgehalt ihrer Flüssigkeiten; und 2. auf der Fähigkeit ihrer kontraktilen Zellen, den eindringenden Feind in sich aufzunehmen.« (S. 18.) Der erste Satz wurde etwas ausführlicher behandelt, der zweite dagegen ganz ohne weitere Erörterung gelassen.

Es ist um so weniger Wunder zu nehmen, dass dieser Passus ganz unbemerkt blieb,[1]) als K. Roser (52) selbst in einer fünf Jahre später erschienenen Broschüre über »Entzündung nnd Heilung« die Theorie anfeindet, nach welcher die Entzündung eine heilende Reaktion des Organis-

[1]) So findet man die ganze Broschüre K. Rosers in den so ausführlichen Schmidts Jahrbüchern für 1881 gar nicht mal erwähnt.

mus darstellt und nicht den leisesten Versuch macht, seine Anschauungen über Immunität mit der Entzündungslehre in Einklang zu bringen. In keinem seiner Schriften hat Roser die früheren Befunde der Bakterien in Leukocyten erwähnt und deshalb auch nicht versucht dieselben mit seinen Ansichten zu verständigen.

Obwohl die erste Broschüre K. Rosers zum Teil zoologischen Inhaltes war, so war sie doch ebensowenig unter Zoologen als unter Medizinern bekannt. Ich bekenne offen, dass ich, als ich mich mit Studien über Intercellullarverdauung beschäftigte, keine Ahnung von der interessanten Schrift Rosers hatte. Ich bekam die erste Kenntnis davon erst aus der dritten Auflage der Methoden der Bakterienforschung von Hüppe, welcher damals in Wiesbaden K. Roser zum Kollegen hatte. Mit dem Problem der genealogischen Entstehung des Mesoderms beschäftigt, formulierte ich mir die Vermutung, dass dieses Keimblatt weder aus einer Genitalanlage, noch aus einem Bewegungsorgane hervorgegangen ist, wie es damals von mehreren Embryologen angenommen war, sondern dass es aus einem Verdauungsorgane entstanden war. Ich stützte mich dabei auf die Ernährungsvorgänge der Spongien und auf meine Untersuchungen über die intracelluläre Verdauung der Entodermzellen. Meine in Messina, namentlich an grossen Bipinnarien (Larven von Seesternen) in 1882 und 1883 ausgeführten Experimente, überzeugten mich bald von der grossen Bedeutung der Mesodermzellen als Verdauungselemente. Und als ich durch Einführung verschiedener Fremdkörper in das Mesenchymgewebe dieser Larven eine reichhaltige Ansammlung von Wanderzellen erzeugte, fiel mir die Ähnlichkeit solcher Zellenmassen mit zelligen Entzündungsexsudaten auf. Da es bereits bekannt war, dass verschiedene Mikrobien als die gewöhnlichsten Entzündungserreger auftreten, konnte ich leicht a priori die Hypothese mir formulieren, dass die beweglichen Exsudatzellen eine schützende Einrichtung des Organismus darstellen und dass die Bakterien von diesen Elementen aufgefressen und verdaut werden.

Im Frühjahr 1883 hatte ich die grosse Freude, meine Versuche an Bipinnarien unserem grossen Meister, Prof. Virchow, während seines vorübergehenden Aufenthaltes in Messina zu demonstrieren. Er ermunterte mich zur Fortsetzung meiner vergleichend-pathologischen Studien. Als ich ihm dann bemerkte, dass aus meinen Wahrnehmungen der logische Schluss gezogen werden muss, dass Exsudatzellen die Bakterienvernichter sein müssen, antwortete er mir, dass man in der Pathologie gerade das Gegenteil meinte. Daraufhin machte ich mich daran, die reichhaltige pathologische und bakteriologische Litteratur zu studieren, aus welcher ich nun lernte, dass man bereits eine Menge Thatsachen über Resorptionsvorgänge kannte, welche ganz gut in den Rahmen des Be-

griffes der intracellularen Verdauung hineinpassten. Man wusste auch vieles über den Einschluss der Bakterien in Leukocyten, nur glaubte man immer, dass diese Elemente einen guten Nährboden für Mikroben darstellten und ihnen als Transportmittel im Organismus dienten.

Die zunächst an Wirbellosen von mir gemachten Befunde suchte ich dann auf höhere Tiere auszudehnen und so kam allmählich eine neue Auffassung der Immunität zu stande, welche unter den cellularen Theorien eingereiht werden musste, und welche nunmehr als »Theorie der Phagocyten« bezeichnet wurde. Im folgenden werde ich versuchen, einen kurz gefassten Überblick derselben zu geben.

## VIII. Umriss der phagocytären Reaktion.

Der Name Phagocyten ist von mir für sämtliche Zellen gegeben worden, welche im stande sind Fremdkörper in sich aufzunehmen. Es gibt einzellige Wesen, so die Mehrzahl der Protozoen, welche echte Phagocyten sind. Amoeben und andere Rhizopoden, die meisten Infusorien, fressen kleine Organismen auf und unterwerfen dieselben einer intracellulären Verdauung. Andere, höher stehende Tiere, wie Spongien, Cölenteraten, viele Würmer (namentlich Turbellarien) und einige Mollusken, haben noch diesen Prozess der intracellulären Verdauung beibehalten. Die Epithelzellen ihrer Darmorgane haben amöboïde Protoplasmaausläufer, mittelst deren sie verschiedene Fremdkörper aufnehmen und ganz nach Art der Protozoen in ihrem Zellenleibe verarbeiten. Allmählich geht die intracelluläre Verdauung in eine extracelluläre über; es gibt sogar Tiere, welche beiderlei Prozesse in sich vereinigen.

Bei den niedersten vielzelligen Tieren, den Spongien, ist das Mesoderm so innig mit dem Entoderm verbunden, dass beide ein ganzes bilden. Was für uns besonders wichtig erscheint, das ist die Thatsache, dass auf dieser Stufe des tierischen Lebens die amöboiden Mesoderm- oder Mesenchymzellen einen direkten und sogar sehr bedeutenden Anteil an der Verdauung der Nahrungsstoffe nehmen. Wir sehen in diesem Beispiele, dass in der That die ursprünglichste Rolle des Mesoderms in einer verdauenden Funktion besteht. Bei höher differenzierten Tieren sondert sich das Mesoderm vollkommen vom Entoderm ab; und wenn das erstere dadurch aus der Verdauung der Nahrung definitiv ausgeschlossen wird, so behält es doch eine sehr wichtige Rolle im Organismus. Sämtliche abgestorbene oder abgeschwächte Zellelemente des eigenen Organismus oder verschiedenartige Fremdlinge, welche in den tierischen Körper eindringen, werden von den Mesodermzellen aufgenommen und nach Möglichkeit verdaut.

Die Phagocyten, welche uns hier vor allen anderen interessieren, sind Abkömmlinge des mittleren Keimblattes, und stellen folglich Mesenchym-

zellen dar. Phagocyten anderen Ursprungs sind bei höheren Tieren und beim Menschen ausserordentlich selten. Als Ausnahme kann man hier die verästelten Nervenzellen bezeichnen, welche nach Untersuchungen von Sudakewitsch (53) Leprabazillen bei aussätzigen Menschen in sich beherbergen.

Sehr oft werden die Phagocyten ohne weiteres mit Leukocyten identifiziert. Das ist aber durchaus unrichtig. Es gibt viele Phagocyten, welche keine Leukocyten sind, wie auf der anderen Seite es Leukocyten gibt, welche keine phagocytäre Rolle erfüllen. So sind viele Endothelzellen, die Pulpazellen der Milz und der Lymphdrüsen, verschiedenartige Bindegewebszellen (darunter Knochenzellen), als echte Phagocyten zu bezeichnen und doch sind sie keine weissen Blutkörperchen. Auch gehört das Sarkoplasma der quergestreiften Muskelzellen in die Kategorie der Phagocyten, ohne etwas gemein mit Leukocyten zu haben. Das sind nun alles fixe Phagocyten, welche ihre Lage gewöhnlich behalten, trotzdem aber amöboide Protoplasmaausläufer aussenden, mittelst welcher sie verschiedene feste Körper in sich aufnehmen können.

Neben diesen fixen Phagocyten gibt es auch solche, welche ihren Platz beständig verändern und diese stellen nun Leukocyten dar, Aber auch der Begriff der wandernden Leukocyten deckt sich nicht mit demjenigen der Leukocyten. So gibt es kleine, einkernige Leukocyten, welche meistens als Lymphocyten bezeichnet werden und welche keine phagocytäre Rolle erfüllen. Auch sind die Mastzellen Ehrlichs (54), welche in der Lymphe einiger Säugetiere sehr häufig vorkommen, ganz entschieden keine Phagocyten. Dagegen müssen die eosinophilen Leukocyten Ehrlichs als wahre Phagocyten in Anspruch genommen werden, wie es Mesnil (55) neuerdings unzweifelhaft nachgewiesen hat. Nun sind diese eosinophilen Phagocyten nur spärlich im Organismus der Tiere vertreten. Dagegen bilden die grossen mononuclearen und die sogen. polymorphkernigen oder polynuclearen Leukocyten die grösste Mehrzahl der weissen Blut- oder Lymphkörperchen und diese beiden Kategorien stellen nun die Hauptgruppen der ihre Lage wechselnden Phagocyten dar.

Da es aber oft sehr schwierig ist, namentlich in vielen pathologischen Produkten, die mononuclearen Leukocyten von Endothel- oder Pulpazellen zu unterscheiden, so habe ich für diese sämtlichen Elemente den Sammelnamen »Makrophagen« vorgeschlagen. Sie werden durch reichliches, mit basischen Anilinfarben leicht färbbares Protoplasma, einen runden, ovalen oder bohnenförmigen grossen Kern charakterisiert. Wenn sie sich in ein, aus mehreren Zellen hervorgegangenes Plasmodium vereinigen oder sich durch Kernteilung in grosse mehrkernige Zellen umwandeln, stellen die Makrophagen die in der Pathologie so verbreiteten »Riesenzellen« dar.

Als »Mikrophagen« werden dagegen nur polynucleäre und eosinophile Leukocyten und einige Wanderzellen bezeichnet. Kleiner als Makrophagen, haben sie einen gelappten oder polymorphen Kern, welcher sich intensiv mit basischen Anilinfarben tingiert, während das Protoplasma dabei ganz oder beinahe ungefärbt bleibt.

Alle Phagocyten sind auf äussere Reize sehr empfindlich, wie es jetzt nach den Untersuchungen von Leber (56), Massart und Bordet (57) und sehr vielen anderen, einstimmig angenommen wird. Sie reagieren auf taktile, chemische und physikalische Einflüsse. Es ist aber besonders ihre chemische Empfindlichkeit oder »Chemotaxis« näher untersucht worden. Dank dieser Eigenschaft nähern die Phagocyten ihren ganzen Körper oder, wenn sie auf einem Punkte fixiert sind, ihre Protoplasmaausläufer zu den Stoffen, welche bei ihnen eine »positive Chemotaxis« auslösen; oder sie ziehen sich oder ihre Pseudopodien fort, wenn die umgebenden Stoffe bei ihnen eine »negative Chemotaxis« erregen. Ganz analoge Erscheinungen sind schon früher bei einzelligen Pflanzen, Zoospermien der Cryptogamen, Myxomycetenplasmodien von Pfeffer (58) und Stahl (59) konstatiert worden. Dieselben Kräfte treiben Spermatozoen zu den Eizellen, Bakterien zu ihren Nährstoffen u. s. w., wie die Leukocyten zu verschiedenan Zellen des eigenen Körpers oder zu fremden Eindringlingen, wie Mikrobien und andere Parasiten. Die chemotaktische Empfindlichkeit ist keine konstante Grösse. Sie kann sich unter verschiedenen Umständen ändern und es kommt vor, dass Plasmodien oder einzellige Organismen sich nach solchen Substanzen richten, welche sie früher entschieden vermieden haben. Zuckerlösungen, welche in den Myxomycetenplasmodien negativ chemotaktische Reize hervorriefen, können, nach einer gewissen Periode, wie es Stahl zuerst gezeigt hat, dieselben Organismen anlocken. Es ist leicht die negative Chemotaxis der Plasmodien gegenüber gewissen Giften, z. B. der Arsensäure, durch Übung in eine positive umzuwandeln.

Unter den Substanzen, welche die Leukocyten ganz besonders anlocken, nehmen die Bakterienprodukte die erste Stelle ein. Wenn man solche Körper in den tierischen Organismus einbringt, kann man leicht eine sehr grosse Ansammlung von Leukocyten, eine wahre Eiterung, hervorrufen. Auf der anderen Seite gibt es bakterielle Substanzen, welche die Leukocyten sehr heftig abstossen, sodass man nach dem Einspritzen der ersteren fast ganz zellenlose Exsudate bekommt.

Die positive Sensibilität, welche sich in der Annäherung der Leukocyten oder der Pseudopodien fixer Phagocyten offenbart, bildet den ersten Schritt in der phagocytären Reaktion des Organismus gegenüber den Infektionserregern. Dann kommt das Auffressen der letzteren durch Phago-

rten hinzu. Seit den ersten Beobachtungen über das Verhalten der akterien im tierischen Organismus hat man gefunden, dass diese Parasiten ft in verschiedenen Zellen, namentlich aber in Leukocyten sich finden. [an glaubte allgemein, wie es bereits erwähnt wurde, dass Mikrobien dabei ktiv in das Protoplasma einwandern, um sich damit reichlich zu ernähren. lachdem man jetzt diese Sache viel genauer untersucht hat, hat es sich erausgestellt, dass es allerdings niedere Parasiten gibt, welche selbständig ı die Körperzellen eindringen können. So z. B. Pilzfäden, welche sich ı die Pflanzenzellen einbohren, oder amöboide Stadien der Sporozoen, relche in rote Blutkörperchen, Epithelzellen oder andere Elemente des Virtes eindringen. Auf der anderen Seite hat es sich konstatieren lassen, lass Bakterien, welche die grösste Mehrzahl der Mikrobien ausmachen, ;ar nicht imstande sind, aktiv in das Innere der Zellen zu gelangen. Sie esitzen weder eine solche Wachstumsenergie wie die Pilzfäden, noch Pseudopodien wie Sporozoen, um die peripherische Schicht des Zellenrotoplasma durchzubohren. Selbst die beweglichsten Bakterien, wie die Spirillen, sind nicht imstande ins Innere nakter Zellen, wie Leukocyten, einzudringen. Die einzigen Fälle, wo bewegliche Bakterien aktiv in tierische Zellen gelangen, beziehen sich auf solche Beispiele, wo die Mikrobien in offene Vakuolen, wie die der Becherzellen, einströmen. Wenn wir also Bakterien im Zelleninnern vorfinden, können wir sicher sein, dass, abgesehen von den soeben erwähnten Ausnahmen, sie passiv dort durch Protoplasmafortsätze des Zellenleibes hineingebracht wurden. Pseudopodien können sehr rasch und dazu noch grosse Mengen von Bakterien aufnehmen, so dass wir oft wenige Minuten nach der Einführung der Mikrobien in den Tierkörper viele Phagocyten ganz vollgepropft damit finden.

Wie aber die Äusserung der positiven Sensibilität nur einen Schritt in der phagocytären Reaktion ausmacht, so bedeutet auch das Auffressen der Mikrobien noch nicht den Schlussakt derselben. Phagocyten können sich den Bakterien nähern und dieselben massenhaft aufnehmen und doch kann die Reaktion ohnmächtig werden und zwar in den Fällen, wo Mikrobien sich leicht an die Bedingungen im Innern der Zellen anpassen und dorthin lebhaft wuchern.

Den dritten und wesentlichsten Abschnitt der phagocytären Reaktion bildet nun die intracelläre Verhinderung der Mikrobien oder deren vollständige Abtötung und Verdauung. Bakterien, welche eine sehr resistente Hülle besitzen, können monate- und wahrscheinlich auch jahrelang im Innern der Phagocyten verweilen, ohne abgetötet zu werden. Und doch werden sie oft in ihrer pathogenen Wirkung gehindert. Endosporen mancher Bakterien, wie z. B. Milzbrandsporen, können ebenfalls sehr lange in den Phagocyten leben bleiben; solange aber die Zellen selbst

kräftig genug sind, verhindern sie das Auskeimen der Sporen und nur wenn sie abgeschwächt werden, keimen sie, wie es Trapeznikoff (60) gezeigt hat, zu Bazillen aus.

Trotz der grossen Widerstandsfähigkeit der Tuberkelbazillen und der Endosporen, gibt es doch Phagocyten, welche dieselben zu Grund richten können. So werden diese Bazillen von den Riesenzellen gewisser Tiere (Spermophilus, Meriones) so stark beschädigt, dass jene sich in eigentümliche gelbliche Klumpen oder in konzentrierte Kalkkörperchen umwandeln. Nach den Angaben von Vaillard und Rouget (61) und Besson (62) können die Phagocyten der Kaninchen Tetanussporen, sowie die Endosporen des malignen Ödems definitiv abtöten. Viel leichter werden Vegetativzustände der Bakterien von Phagocyten geschädigt resp. vernichtet. In einigen Fällen nimmt dieser ganze Vorgang nur wenige Stunden, 3—5, in Anspruch (so z. B. bei der Abtötung der Milzbrandvaccine im Organismus der Schafe und Kaninchen). Die von Leukocyten des Peritoneums stark immunisierter Tiere aufgenommenen Choleravibrionen können sogar, nach einer Angabe Issaeffs (39), bereits nach anderthalb Stunden vollkommen vernichtet werden. Es muss übrigens bemerkt werden, dass im allgemeinen dieser Abtötungsprozess bei weitem länger dauert und dass die Fälle gar nicht selten sind, wo in Phagocyten eingeschlossene pathogene Bakterien wochen-, monate- und sogar jahrelang im tierischen Organismus lebendig bleiben. So hat man Typhusbazillen noch sieben Jahre nach dem abgelaufenen Abdominaltyphus lebendig getroffen.

Dass der Vernichtungsprozess der Mikrobien im Innern der Phagocyten mit der intrcellulären Verdauung niederer Tiere auf die Seite gestellt werden muss, darf wohl nicht mehr bezweifelt werden. Aber das genaue Studium dieser Vorgänge ist mit ausserordentlichen Schwierigkeiten verbunden. Nach der Vermutung H. Kossels (63) werden die von Phagocyten aufgenommenen Bakterien durch die von seinem Bruder, A. Kossel, entdeckten Nucleinsäuren abgetötet. Diese Substanzen werden im Zellenkerne gebildet und dann in den Zellinhalt übergeführt. Da die intracellulären Vakuolen oft einen sauren Saft enthalten, so kann die Nucleinsäure ihre baktericide Wirkung mit Leichtigkeit offenbaren. Nun muss überhaupt bemerkt werden, dass es nur in seltenen Fällen gelingt, eine saure Reaktion im Innern der mesodermalen Phagocyten zu konstatieren, während es im Gegenteil sehr leicht ist in den Nahrungsvakuolen der Infusorien und der entodermalen Phagocyten niederer Tiere (z. B. Planarien, Aktinien etc.) eine solche Reaktion darzustellen. Wenn es auch sehr wahrscheinlich ist, dass Nucleinsäuren Bakterien abtöten, welche von Phagocyten aufgenommen werden, so ist es auf der anderen Seite nicht zu leugnen, dass baktericide

Prozesse in dem Zellenleibe auch bei alkalischer Reaktion stattfinden können. Als bestes mir bekanntes Beispiel kann ich die Zerstörung der Tuberkelbazillen (eins der schwierigsten Akte der Phagocytose) im Innern der Riesenzellen von Meriones Shawii anführen. Schon die Abscheidung des phosphorsauren Kalkes um die Bazillen deutet auf alkalische Reaktion des umgebenden Mediums hin; noch bestimmter wird diese direkt durch Reagentien, namentlich Alisarinsulfosäure, dokumentiert.

Der Prozess der allmählichen Auflösung der aufgenommenen Bakterien kann mit Leichtigkeit beobachtet werden. Die Affinität des Inhaltes solcher Bakterien zu Farbstoffen zeigt mancherlei Abweichungen. Wenn man zu einem Tropfen Exsudat, welches Phagocyten und Bakterien enthält, etwas von einer ungiftigen schwachen Lösung einer basischen Anilinfarbe zusetzt, so werden die intracellulär abgetöteten Bakterien intensiv gefärbt, während die lebendigen farblos bleiben. Wenn dagegen die Verdauung der Bakterien bereits Fortschritte gemacht hat, so färben sich diese Mikroben nur ungenügend und teilweise und bleiben schliesslich gänzlich ungefärbt. Die Membran ist viel fester als der Inhalt und bleibt oft lange im Innern der Phagocyten liegen.

So sehen wir, dass die phagocytäre Reaktion aus drei Hauptstadien besteht, welche aus vitalen Vorgängen, wie Empfindlichkeit, Beweglichkeit, Aufnahme fremder Körper, Abscheidung gewisser Stoffe, und aus rein chemischen Prozessen, wie intracelluläre Abtötung und Verdauung der Fremdkörper zusammengesetzt sind. Das erste Stadium bilden die taktischen Erscheinungen, das zweite — die intracelluläre Aufnahme, das dritte — die Zerstörung der Parasiten, resp. anderer Körper.

## IX. Die Phagocytentheorie der Immunität.

Die phagocytären Erscheinungen sind in der Tierwelt ganz ausserordentlich verbreitet. Wir finden sie sowohl auf der untersten Stufe des Tierlebens, wie bei Protozoen, als auf der höchsten, wie bei Säugetieren, den Menschen inbegriffen. Es gibt wohl wenig Tiere, welche einer Phagocytose gänzlich entbehrten. Es sind zum grossen Teil solche Wesen, wie Sporozoen, welche sich nach Art der Pflanzen ernähren.

Bei höher stehenden Tieren findet die phagocytäre Reaktion überall statt. Am schnellsten erfolgt sie in den Fällen, wenn Mikrobien oder andere Körper sofort in die nächste Nähe zahlreicher Phagocyten gelangen. So fand Werigo (64), dass viele von den direkt in die Blutbahn der Kaninchen eingespritzten Milzbrandbazillen schon nach 2 Minuten im Innern von Phagocyten aufgefunden werden. Borrel (65) fand eine ebenso rasche Aufnahme der Tuberkelbazillen durch Leukocyten der Kaninchen. Nach Issaeff (39), bei sorgfältig gegen Choleraperitonitis immunisierten

Meerschweinchen, beobachtet man im Peritoneum »schon gleich nach der Injektion eine stark ausgesprochene Phagocytosis«. Gerade diese Schnelligkeit der phagocytären Aufnahme macht die Theorien über deletäre Wirkungen des Blutplasma und anderer Körpersäfte höchst unwahrscheinlich.

Je weiter die eingedrungenen Mikrobien von den Phagocytenherden obliegen, desto langsamer erfolgt die Reaktion. Bei subkutaner Einführung der Bakterien wartet man oft einige Stunden, bis sich eine hinreichende phagocytäre Aufnahme bemerkbar macht. Noch länger dauern die Vorgänge, wenn man Mikrobien in oedematös geschwellte Organe oder gar in die vordere Augenkammer einbringt. Unter diesen Bedingungen kommt es häufig vor, dass, bis die Phagocyten erscheinen, die Bakterien Zeit genug haben, um sich gehörig zu vermehren und einzuwurzeln. Aber trotzdem kommt doch die phagocytäre Reaktion früher oder später zustande. (Die speziellen Fälle, wo sich keine Phagocytose ausbildet, werden etwas später abgehandelt.) Dabei spielt eine grosse Rolle ein Vorgang, der den Leukocyten erlaubt, auf alle bedrohten Punkte, selbst die entferntesten, zu gelangen. Das ist die Entzündung. Die ganze Einrichtung, durch welche die entzündliche Reaktion zustande kommt, ist derart ausgebildet, dass die Leukocyten in grosser Menge an die Wand der Gefässe anlangen, sich dort ansammeln, um darauf das Gefässystem zu verlassen und ganze Herde der Mikrobienfresser zu bilden. Diese Reaktion lässt sich im ganzen Tierreiche Schritt für Schritt verfolgen (66). Bei Wirbellosen, welche kein geschlossenes Gefässystem haben, gelangen die Leukocyten mit der grössten Leichtigkeit zum Kampfplatz; bei Wirbeltieren dagegen hat sich dazu die Emigration weisser Blutkörperchen ausgebildet, welche durch die gelappte Form des Kernes der Mehrzahl der Leukocyten ganz ausserordentlich erleichtert wird. Die genealogische Betrachtung des Entzündungsvorganges beweist aufs klarste, dass dieser Phänomen eine besondere Einrichtung ist, welche dem Organismus erlaubt, die Invasion der Mikrobien aufzuhalten. Die nahen Beziehungen der Entzündung zur Immunität liefern dazu die beste Illustration.

An dieses Hauptthema unserer Abhandlung angelangt, müssen wir nunmehr die Frage aufstellen: in welcher Beziehung steht die phagocytäre Reaktion überhaupt und die Entzündung, welche nur einen Teil dieser Reaktion bildet, inbesondere zur Immunität bei Infektionskrankheiten?

Seit den ersten darauf gerichteten Untersuchungen, welche beim Milzbrande ausgeführt wurden (67), hat sich als allgemeines Resultat ergeben, dass je stärker die Phagocytosis ausgesprochen ist, desto stärker die Immunität, und umgekehrt. Dieser Satz hat sich, trotz einer starken Opposition, doch als ganz richtig bewährt und wurde für eine ganze Reihe verschiedener Infektionskrankheiten immer bestätigt. Wenn man,

nach dem Einbringen pathogener Mikrobien, irgendwo eine sehr ausgesprochene Phagocytose findet, so kann man fast sicher sein, dass das betreffende Tier davon kommen wird. Wenn man keine Phagocytose um eingedrungene Parasiten findet, so ist dies noch nicht notwendig ein Zeichen, dass das betroffene Tier zu Grunde gehen soll. Es gibt nämlich Schmarotzer, welche im Blute oder in den Organen ein stilles und ruhiges Dasein führen, ohne den Wirt zu beschädigen, entweder weil sie keine giftigen Produkte bilden, oder weil sie sich gar nicht oder nur äusserst langsam vermehren. So habe ich oft Trematoden im Mesoderm der Ctenophoren beobachtet, welche nicht die geringste Phagocytose herbeiführten und doch lebten beiderlei Tiere ganz friedlich miteinander. Cuénot (68) hat neuerdings in der Leibeshöhle der Grillen Gregarinen gefunden, welche ebenfalls keine phagocytäre Reaktion hervorriefen und welche die Gesundheit ihrer Wirte nicht störten. Die eingekapselten Gregarinen waren dagegen stets von einem Phagocytenmantel umgeben. In solchen Fällen bleibt die Phagocytose aus, wahrscheinlich infolge von Ausscheidung seitens der Parasiten von Stoffen, welche negative Chemotaxis erregen und deshalb die Phagocyten fernhalten. In eingekapseltem Zustande hören die Gregarinen auf, solche Substanzen zu sezernieren und nun werden sie von Phagocyten befallen.

Ich habe diese Beispiele angeführt nur wegen ihrer prinzipiellen Bedeutung, um zu zeigen, dass zwischen den Parasiten und ihrem Wirte sich in der Wirklichkeit sehr mannigfaltige Beziehungen ausbilden. Es gibt sogar Fälle, wo zwischen beiden sich eine Art Kommensalismus entwickelt, sodass die Eindringlinge nicht allein harmlos, sondern sogar nützlich für ihren Wirt sein können. So z. B. grüne Algenzellen (Zoochlorellen), welche im Phagocytenleibe der Infusorien, oder in den intracellulär verdauenden Entodermzellen der Süsswasserpolypen leben. Sie werden durch diese Phagocyten nicht zerstört, sondern ernährt; ihrerseits liefern sie ihren Wirten frischen Sauerstoff. Aber alles das sind Ausnahmen. Die allgemeine Regel dagegen ist die, dass, wenn ein Eindringling im Tierkörper auf keine phagocytäre Reaktion stösst, er sich dort ungehindert vermehrt, seine Gifte bildet und den infizierten Organismus in Kürze zu Grunde richtet. Bei den akutesten Infektionen, die in wenigen Stunden verlaufen, wie z. B. bei der durch Kokkobazillen der Hühnercholera bei Kaninchen und Tauben erzeugten Septikämie, oder bei der Vibrionenperitonitis der Meerschweinchen, bei dem Milzbrande kleiner Nagetiere u. s. w., es bildet sich gar keine oder eine sehr beschränkte lokale Reaktion; im Exsudate, wenn solches erzeugt wird, findet man keine Phagocyten und die Bakterien vermehren sich ganz ungestört, wie in einem Kulturballon. Es kommt dann bald zu einer Verallgemeinerung der Infektion,

die den Charakter einer typischen Septikämie annimmt und das Tier geht unrettbar zu Grunde.

Bei länger dauernden Infektionskrankheiten ist die Reaktion des Organismus viel stärker ausgesprochen. Die entzündlichen Erscheinungen sind heftiger und namentlich wird die Phagocytose viel bedeutender. Die Mikrobien werden an ihrer Eintrittstellung lokalisiert und ihre Verallgemeinerung geschieht viel seltener und auch viel langsamer. Die entzündlichen Exsudate, eiterige, fibrinöse, oder gar seröse, enthalten eine Menge Leukocyten, welche mit Mikrobien oft vollgepfropft sind. In solchen Fällen sind die Chancen des tierischen Organismus viel besser und, wenn die Krankheit auch einen fatalen Verlauf nimmt, dauert sie viel länger als bei den akutesten, reaktionslosen Infektionen. In dieses Schema passt eine Menge Krankheiten und darunter viele, welche auf experimentellem Wege erzeugt werden. Als Beispiel kann ich Pneumokokken und Staphylokokkeninfektionen verschiedener Laboratoriumtiere, den Milzbrand bei Ratten und viele andere anführen. Viele von diesen Krankheiten gehen in Heilung über, andere ziehen sich in die Länge. Während bei den akuten Infektionen, welche von einer Phagocytenreaktion begleitet werden, diese zum grossen Teil durch Mikrophagen bewirkt wird, welche oft zur Abscessbildung führt, spielen in den chronischen Infektionskrankheiten die Makrophagen die Hauptrolle. Anstatt der zellenreichen Exsudate und der Abscesse, entstehen dann meistens sogenannte Granulome, d. h. Ansammlungen von Makrophagen (einkernige Leukocyten, Endothelien, Riesenzellen), welche als Tuberkel oder tuberkelähnliche Bildungen auftreten.

Man hat oft die Experimentaltuberkulose als einen Einwand gegen die Phagocytentheorie angeführt, weil die Meerschweinchen, trotz einer energischen Aufnahme der Tuberkelbazillen durch ihre Epithelioïd- und Riesenzellen, doch stets an verallgemeinerter Tuberkulose zu Grunde gehen. Aber man hat dabei nicht beachtet, dass unter diesen Bedingungen die Krankheit auf mehrere Wochen und Monate sich hinzieht, was durch langsames Wachstum der Tuberkelbazillen allein nicht erklärt werden kann. In der Tuberkulose der Meerschweinchen haben wir gerade ein Beispiel, wo die pathogenen Mikrobien zwar von Phagocyten aufgefressen, aber weder vollständig abgetötet, noch verdaut werden, weshalb sie auch schliesslich über den tierischen Organismus den Sieg davon tragen. Und es gibt Phagocyten, welche auch die so harten Tuberkelbazillen schliesslich angreifen und bei ihnen starke Degeneration hervorrufen. Das Beispiel der phagocytären Reaktion des Spermophilus und des Meriones gegenüber dem Koch'schen Bazillus ist bereits in einem der früheren Kapitel citiert worden. Bei anderen Granulomen, wie Lepra und Aktinomykose,

sind die phagocytären Phänomene ebenfalls sehr deutlich und oft mit einer starken Zerstörung der Parasiten verbunden.

Die Fälle des Chronischwerdens und der natürlichen Heilung mancher Infektionskrankheiten bilden den Übergang zu den Erscheinungen der wahren Immunität. Hier ist nun die phagocytäre Reaktion auf das äusserste ausgesprochen. Die Regel ist schon zu oft constatiert worden, dass sowohl bei natürlicher, als bei erworbener oder künstlicher Immunität die pathogenen Mikrobien bald nach ihrem Eintritt in den Organismus von Phagocyten aufgefressen werden. In vielen Fällen können die Parasiten noch lange Zeit im Innern der Phagocyten im lebenden und sogar im virulenten Zustande verbleiben. Solche Mikrobien schützen sich sogar durch eine erhöhte Produktion von Toxinen, wodurch die im fünften Kapitel bereits erwähnte Virulenzsteigerung erklärt werden kann. Und trotzdem bleiben die immunen Tiere am Leben, gerade weil die thätigen Phagocyten ein starkes Hindernis gegenüber den Mikrobien ausmachen. Nur wenn diese Zellen durch irgend welche schädlichen Momente abgeschwächt oder gar zerstört werden, gelangen die Mikrobien zu einer Entfaltung ihrer pathogenen Wirksamkeit, wodurch die Immunität aufgehoben wird, sodass die Tiere zu Grunde gehen. Der berühmte Versuch Pasteurs (69) mit abgekühlten Hühnern, welche in diesem Zustande ihre natürliche Immunität gegenüber dem Milzbrande verlieren, kann, nach den Untersuchungen von K. Wagner (70), gerade durch die Abschwächung der Phagocyten durch Temperaturerniedrigung erklärt werden. In analoger Weise sah Trapeznikoff (60) die Milzbrandsporen im Innern der Phagocyten der Frösche, welche ungünstigen Bedingungen ausgesetzt wurden, auskeimen und ganze Bazillenherde erzeugen.

Sehr genau ist die natürliche Immunität der Laboratoriumtiere gegenüber den Sporen des Tetanusbazillus von Vaillard, Vincent und Rouget (71) und gegenüber den Sporen des Bazillus des maligenen Ödems von Besson (62) untersucht worden. Wenn man eine grosse Menge reiner Sporen dieser Bakterien, d. h. ohne Beimischung fertiger Toxine oder anderer Bakterienspecies, unter die Haut von Kaninchen und Meerschweinchen einführt, so bleiben die Tiere beständig immun und zwar ausschliesslich durch die Wirkung der Phagocyten. Falls man die letzteren hemmt, indem man die Sporen in's Papier einwickelt oder vom Agar umgeben unter die Haut einbringt, werden die Sporen lange genug vom Agar oder vom Papier vor Phagocyten geschützt, um auszukeimen und ihre Toxine zu erzeugen. In diesem Falle wird also die Immunität vollkommen aufgehoben: die Tiere erkranken und sterben an Tetanus, resp. an maligenem Ödem. Unter natürlichen Bedingungen wird die Immunität der Tiere gegenüber diesen Krankheiten durch Mithilfe anderer Bakterien-

species beseitigt, welche das Aufnehmen der Tetanus- resp. Ödemsporen durch Phagocyten hindern. Indem die Sporen, im Falle, wenn sie von diesen Zellen aufgefressen werden, noch lange Zeit lebendig bleiben, kann es vorkommen, dass sie doch einmal zum Auskeimen kommen, falls irgend eine neue Bedingung, welche die Phagacyten schädigt, hinzukommt. So kann man die Fälle von Tetanus erklären, welche sehr lange nach dem Eintritt der Tetanussporen in den menschlichen oder tierischen Organismus durch einen Zufall, wie Erkältung, eine intercurrierende Infektion u. s. w. sich ereignen.

Die angeführten concreten Beispiele dienen zum Beweis, dass die natürliche Immunität sogar gegen das widerständigste Infektionsmaterial — Endosporen der Bakterien — durch Phagocyten bewirkt werden kann. Dasselbe lässt sich ebenfalls auf Infektion mit vegetativen Zuständen der Mikrobien ausdehnen. Die Beispiele der Phagocytose nach dem Eindringen pathogener Bakterien in Kokken-, Stäbchen- oder Spirillenform in den natürlich immunen Organismus sind bis zum heutigen Tage zahllos geworden. Das Zustandekommen der phagocytären Reaktion, wenn die Mikrobien in Orte eingeführt werden, welche keine fertigen Phagocytenreserve besitzen, wie die Haut oder die vordere Augenkammer, wird wie sonst durch Emigration der Leukocyten vermittelt. Aber da bei den immunen Tieren die letzteren eine hoch entwickelte positive Chemotaxis gegenüber den betreffenden Mikrobien aufweisen, erfolgt die Emigration mit einer solchen Leichtigkeit und Geschwindigkeit, dass man oft nur geringe oder fast gar keine äusserlichen Entzündungserscheinungen wahrnimmt. So sehen wir, dass auf beiden Extremen der Reaktion des Organismus die gröberen makroskopischen Zeichen einer Entzündung fast vollständig fehlen können. Während aber bei hoch empfindlichen Organismen dieses Fehlen mit einem gänzlichen oder fast vollständigen Mangel der Emigration — resp. Phagocytenerscheinungen verbunden ist, bei den hoch immunen Organismen ist das Fehlen äusserlicher Entzündungsphänome (Röthe, Schwellung, Hitze) von einer ausserordentlichen Emigration und Phagocytose beglettet.

Auch in den Fällen. wo die Phagocyten immuner Tiere nur vegetative Zustände der Mikrobien aufnehmen, können die letzteren oft noch lange Zeit lebendig und unverdaut bleiben. Dies ist besonders bei niederen Wirbeltieren der Fall. So können selbst so zarte Bakterien, wie die Choleravibrionen, zehn Tage und länger in den Phagocyten der Fische und Amphibien am Leben bleiben. Bei höheren Wirbeltieren ist ihr intraphagocytäres Leben bei weitem viel kürzer und erstreckt sich oft nur auf wenige Stunden. Die Unterschiede sind in dieser Beziehung so gross, dass es unmöglich ist, hier darauf genauer einzugehen.

Man hat schon oft mit besonderem Nachdruck eine scharfe Grenze zwischen der natürlichen und der künstlichen Immunität setzen wollen. In der letzten Zeit hat sich besonders Buchner (26) bemüht diese Ansicht zu begründen. Nach ihm beruhen die Immunitäten auf zwei ganz verschiedenen Prinzipien (die natürliche Immunität auf Alexinen, die künstliche dagegen auf Antitoxinen), so dass er sogar den Vorschlag macht, das Wort »Immunität« »fortan auf den spezifischen, künstlich erzeugten oder erworbenen Zustand« anzuwenden, dagegen die natürliche Immunität als »natürliche Widerstandsfähigkeit« oder »natürliche Resistenzfähigkeit« zu bezeichnen. Ich kann mich einer solchen Ansicht durchaus nicht anschliessen. Ich finde ganz im Gegentheil zu Buchner, dass die neueren Fortschritte in der Immunitätsfrage uns zu einer Annäherung der natürlichen und der künstlichen Immunität geführt haben. Früher glaubte man, dass die erworbene Immunität nur auf dem Überstehen derselben Infektionskrankheit oder auf einer künstlichen Schutzimpfung mit Mikrobien oder deren Produkte zu Stande gebracht werden konnte. Jetzt weiss man, dass man auch mit Substanzen anderer Herkunft eine künstliche Immunität erzeugen kann. Ich erinnere an die im vierten Kapitel citierten Versuche Issaeffs, wo er mit physiologischer Kochsalzlösung, Bouillon, Nukleinsäure eine einige Tage dauernde Immunität der Meerschweinchen gegen Choleraperitonitis erzielte. Funk (72) hat dasselbe für Typhusbazillus bestätigt. Diese Thatsachen weisen darauf hin, dass auch viele Beispiele einer natürlichen Immunität ebenfalls auf solchen nicht spezifischen Wirkungen beruhen können. Der tierische Organismus, der sich mit so verschiedenen Substanzen ernährt und eine so wechselnde Mikrobienflora enthält, muss ja stets sehr verschiedenen Einflüssen unterworfen werden. Klein (73) hat zudem nachgewiesen, und seine Entdeckung ist von Sobernheim (74) und anderen Forschern bestätigt worden, dass eine ganze Anzahl Bakterien einen gewissen Schutz gegenüber der Choleraperitonitis abgeben können. Nach R. Pfeiffer gehören freilich diese Beispiele der Schutzimpfungen mit fremden Bakterien oder mit nichtbakteriellen Produkten nicht in die Kategorie der künstlichen Immunität, sondern in eine Art von künstlicher und vorübergehender »Resistenz« des tierischen Organismus. Es ist aber klar, dass zwischen einer solchen Immunität und derjenigen, welche durch spezifische Bakterienprodukte erzeugt wird, nur ein quantitativer Unterschied besteht. Die erstere dauert bedeutend kürzer als die letztere, sonst sind beide Erscheinungen durchaus analog. Ich kann somit die Scheidewand zwischen der natürlichen und der natürlich oder künstlich erworbenen Immunität, ebenso wie zwischen der letzteren und der »Resistenz« nicht acceptieren und brauche nicht in eine weitere Kritik der Anschauungen Buchners hier einzugehen. Ich

will nur beiläufig hier erwähnen, dass seine Annahme, dass die natürliche Immunität durch Existenz baktericider Stoffe (Alexine) in Körpersäften erklärt werden muss, auf den Einwand stösst, dass das Blut so vieler natürlich immuner Tiere (für die Beispiele kann ich auf viele früher citierte Arbeiten, namentlich auf diejenigen von Lubarsch, Behring und Nissen verweisen) gar keine baktericiden Wirkungen aufweisst. Seine Annahme dagegen, dass die erworbene oder künstlich erzeugte Immunität auf der Existenz von Antitoxinen in Körpersäften beruht, befindet sich in grellem Widerspruche mit den Thatsachen, welche gezeigt haben, dass sogar beim Tetanus eine solche Immunität ohne eines antitoxischen Vermögens des Blutserums bestehen kann, wie z. B. bei Kaninchen, welche nach Vaillard mit in den Schwanz geimpften Tetanussporen mit Zugabe von Essigsäure vaccinirt wurden oder bei den von Behring erwähnten geschützten Tieren, welche ihre antitoxische Kraft bereits verloren haben und welche trotzdem immuner wie je waren.

Wie verhalten sich nun die Phagocyten bei diesen verschiedenen Modifikationen der natürlich oder künstlich erworbenen Immunität? Die Antwort lautet: ganz ebenso wie bei der natürlichen Immunität. Seit den ersten darauf gerichteten Untersuchungen hat sich diese Schlussfolgerung mit einer immer steigenden Evidenz gezeigt. Wenn man ganz dieselben virulenten Bakterien in den Körper normal empfänglicher Tiere und zugleich in den Organismus künstlich geimpfter Individuen derselben Species einbringt (wie z. B. virulente Milzbrandbazillen oder die Bakterien der hog-Cholera unter die Haut normaler und vaccinirter Kaninchen; oder auch Vibrio Metschnikowii unter die Haut normaler und schutzgeimpfter Meerschweinchen u. s. w.), so sieht man einen grossen Unterschied. Während der empfängliche Organismus gar nicht reagiert oder nur mit einer Hyperämie der Gefässe und mit Bildung weicher, zellenarmer oder gar zellenloser Exsudate antwortet, entwickelt sich beim künstlich geschützten Tiere sehr bald eine reichliche Leukocyteneinwanderung am Orte der Invasion, welche von einer mehr oder weniger ausgesprochenen allgemeinen entzündlichen Reaktion begleitet wird. Bei empfänglichen Individuen entwickeln sich die eingebrachten Bakterien ganz ungestört; bei den schutzgeimpften desselben Spezies werden sie dagegen rasch von Phagocyten aufgenommen und früher oder später vernichtet. In dieser Beziehung findet man analoge Unterschiede wie bei der natürlichen Immunität; man kann im allgemeinen aber doch sagen, dass je stärker ein Tier immunisiert ist, desto schneller bei ihm die Zerstörung der Bakterien erfolgt. Oft ist dieser Prozess bereits in wenigen Stunden vollendet, öfter noch aber bleiben die Mikrobien tage- und wochenlang am Leben, so dass auch in dieser Beziehung eine grosse Analogie mit der natürlichen Immunität besteht.

Trotz des oft sehr hohen Grades kunstlichen Impfschutzes kann man aber diese überlebenden Bakterien doch nicht für unschuldig halten. Alle Forscher, welche sich mit der künstlichen Immunttät beschäftigt haben, wissen, dass es nicht so selten vorkommt, dass stark vaccinierte Tiere doch an der betreffenden Infektion erkranken und sterben können. Vor Kurzem hat R. Pfeiffer (49) ein sehr interessantes Beispiel mitgeteilt, welches sich auf gegen Choleraperitonitis geschützte Tiere bezieht. »Mehrfach — sagt er — sind mir aktiv hochimmunisierte Meerschweinchen nach der Injektion mässiger Virusmengen zu Grunde gegangen. Bei der Sektion fanden sich alsdann im Peritoneum lebende Vibrionen, gelegentlich sogar in beträchtlicher Anzahl, trotzdem zeigte das Herzblut des Kadavers in minimalen Dosen bei Übertragung auf neue Meerschweinchen die stärkste vibronenauflösenden Effekte.« (Ähnliche Thatsachen habe ich schon früher für Tiere, welche gegen den Kokkobazillus immum und gegen die Choleraperitonitis geschützt waren, mitgeteilt). Lebende Vibrionen können also, trotz der stärksten immunisirenden Wirkung der Körpersäfte, doch den bestgeschützten Organismus zu Grunde richten und dies in dem Falle, wenn die zelligen Element ihren Dienst versagen. Kantacuzène (75) hat gerade bei der Choleraperitonitis der Meerschweinchen gezeigt, dass man die künstlich erzeugte Immunität durch Gifte aufheben kann; Sanarelli (75) hat dasselbe Resultat bei Meerschweinchen. welche gegen Vibrio Metschnikowii geschützt waren, durch Kälte erzielt. Es hat sich dabei herausgestellt, dass die Phagocyten durch die schädlichen Einflüsse in ihrer Wirksamkeit abgeschwächt oder gar annulliert werden, Der erstgenannte Forscher hat an Schnitten des Mesenteriums nachgewiesen, dass vollgefressene Phagocyten unter dem Einfluss des Opiums nachgeben, degenerieren und zu Zentren der Vibrionenentwicklung werden.

Die Aufhebung der Schutzkraft erfolgt also ganz analog bei künstlicher wie bei natürlicher Immunität, was nochmals auf eine nahe Verwandtschaft beider Phänomene hindeutet.

In seinen hervorragenden Arbeiten über Immunität hat Ehrlich (76) in der Kategorie des künstlichen Impfschutzes eine aktive und eine passive Immunität unterschieden. Die erstere wird durch bakterielle Produkte erzeugt und ist viel dauerhafter als die zweite, welche durch einfache Übertragung der Körpersäfte (Blut, Milch u. a.) aktiv immunisierter Tiere aufs neue bewerkstelligt wird. Diese passive Immunität erfolgt sehr rasch, bleibt aber nicht lange im Organismus bestehen.

Beim Zustandekommen dieser ephemeren passiven Immunität sind Phagocyten ebenfalls sehr stark beteiligt, wie es von mir zuerst für Kaninchen, welche mit dem Coccobacillus suium infiziert und zugleich mit dem Blutserum aktiv immunisierter Tiere behandelt wurden, gezeigt

dass Phagocyten nur tote Mikrobien auffressen, dass sie folglich durchaus wurde. Daraufhin ist diese Angabe von Sanarelli auf Vibrio Metschnikowii und von Issaeff auf Pneumokokkus und Choleravibrio ausgedehnt worden. Unter dem Einflusse des immunen Blutserums steigt die Phagocytose um ein Bedeutendes, sodass man diese präventive oder therapeutische Wirkung auf eine Stimulation der Phagocyten zurückführen kann. Hier muss ich mich nur mit der Bemerkung begnügen, dass oft wiederholte Beobachtung stets von neuem bestätigt hat, wie bei dieser passiven Immunität sowohl eine allgemeine Leukocytose, als eine starke Mikrobienaufnahme resp. Vernichtung durch Phagocyten besteht. Im Grunde sind die Vorgänge ähnlicher Natur wie bei der aktiven oder der natürlichen Immunität.

Wenn man die Gesamtheit der Immunitätserscheinungen überblickt und die ausserordentlich grosse und konstante Verbreitung der Phagocytose im ganzen Tierreiche und in sämtlichen Kategorieen der Widerstandskraft gegenüber pathogenen Mikrobien berücksichtigt, so wird man nicht umhin können, den Fresszellen eine sehr wichtige Rolle in der Immunität zu vindizieren. Von diesem Standpunkte muss diese Erscheinung als eine Funktion der Phagocyten angesehen werden. Wenn ein Organismus gegenüber einem Mikroben natürlich immun ist, so muss man sofort an eine Fähigkeit der Phagocyten, die Parasiten aufzufressen und zu verdauen, denken. In den Fällen, wo es sich um eine passive Immunität handelt, welche durch Körpersäfte oder andere Flüssigkeiten (Bouillon etc.) hervorgerufen werden, wird man eine stimulirende Wirkung dieser Substanzen auf Phagocyten annehmen müssen. In den Fällen, welche sich auf die aktiv erworbene Immunität beziehen, ist die einfachste Annahme die, dass ursprünglich unwirksame Phagocyten sich infolge der Schutzimpfungen allmählich an Bakterien und deren Produkte angewöhnt haben und deshalb stärker und aktiver geworden sind.

## X. Einwände gegen die Phagocytenlehre.

In den vorhergehenden Kapiteln sind bereits einige der zahlreichen Einwände, welche gegen die Phagocytentheorie von so vielen namhaften Forschern formuliert wurden, berücksichtigt worden. Man kann sagen, dass jeder Schritt dieser Immunitätslehre auf einen harten Widerspruch sowohl in thatsächlicher als in spekulativer Beziehung gestossen hat.

So hat man oft behauptet, dass nicht die Phagocyten Bakterien in sich aufnehmen, sondern diese Mikrobien in Zellen eindringen, eine Annahme, die freilich niemals durch genaue Beobachtungen gestützt wurde. Das Gegenteil konnte unwiderruflich konstatiert werden, wie es im Kapitel VIII bereits hervorgehoben ist. Als es nun unmöglich wurde, die Aufnahme der Bakterien durch Zellen zu bestreiten, stellte man die Behauptung auf,

nicht imstande sind, gegenüber lebenden Parasiten einzuschreiten. Wie Phagocyten nur angegriffene oder tote Zellen desselben Organismus aufnehmen, so können sie, nach der Meinung vieler Forscher, nur abgeschwächte oder tote Mikrobien auffressen. Der Phagocytendienst würde also durchaus sekundärer Natur sein und dürfte keinesfalls als Grund für eine Theorie der Immunität Verwertung finden. Nachdem zuerst Lubarsch gezeigt hatte, dass gerade tote Spalzpilze langsamer und in geringerer Menge aufgenommen werden, wie lebende, ist seit mehreren Jahren der Nachweis, dass Phagocyten vollkommen lebende Bakterien aufnehmen, so oft und so sicher geliefert worden, dass es nicht nötig ist, noch näher hierauf einzugehen. Abgesehen von den Fällen, wo, wie bei der Tuberkulose, der Mäuseseptikämie u. a. die in den Zellen befindlichen Bakterien sich vermehren und dadurch Krankheit und Tod verursachen, hat man auch bei einer ganzen Reihe von Immunitätserscheinungen die Thatsache feststellen können, dass die intraphagocytären Bakterien lebendig sind. Bei Tauben (77) und Ratten (78), welche gegenüber dem Milzbrande widerstehen, nehmen die Leukocyten Milzbrandbazillen in sich auf, deren Lebensfähigkeit direkt auf dem Wärmetisch konstatiert werden kann. Man beobachtet dabei, wie aufgefressene Stäbchen in die Länge wachsen, den Zellinhalt der unter ungünstigen Bedingungen befindlichen Leukocyten durchbohren und zu langen Fäden werden, welche ganze Kulturen bilden können.

Sehr leicht ist ferner die Aufnahme lebender Cholera- und choleraähnlicher Vibrionen von Phagocyten bei immunisierten Meerschweinchen nachzuweisen. Man verimpft unter die Haut oder in die Bauchhöhle eine gewisse Quantität dieser Mikrobien und entzieht von Zeit zu Zeit einen Tropfen leukocytenreicher Exsudatflüssigkeit, den man in einen Brütraum versetzt. Man lenkt die Aufmerksamkeit auf solches Exsudat, wo keine freien Vibrionen mehr existieren und wo an gefärbten Präparaten eine mehr oder minder ausgesprochene Phagocytose konstatiert werden kann. Nach ein paar Stunden findet man nun im hängenden Tropfen eine Anzahl stark aufgetriebener Leukocyten, welche ganz von Vibrionen vollgepfropft sind, sodass sie bald platzen und zahlreiche Bakterien in das Plasma abgeben. In diesem entwickelt sich nun eine zahlreiche Kultur von Vibrionen. Ähnliche Thatsachen sind auch bei anderen Bakterien wahrgenommen worden, wie z. B. bei Coccobacillus suinum, sodass die Erscheinung eine ganz allgemeine Bedeutung hat. Sie beweist doch unzweifelhaft, dass Phagocyten immuner Tiere lebende Bakterien aufnehmen, uud auch, dass extracelluläre Kräfte, welcher Art sie nun sein mögen, nicht imstande sind, den Organismus von lebenden Mikrobien zu befreien. Die weitere Verfolgung angegebener Erscheinungen beweist ferner, dass im immunen Organismus Phagocyten lebende Bakterien auffressen und sie früher oder später zu Grunde richten.

Nach diesen Versuchen, welche vollkommen entscheidend sind und welche mehrmals bestätigt wurden, konnte man unmöglich den oben formulierten Einwand länger festhalten. Es blieb aber noch die Frage übrig, ob nicht ausser den Phagocyten noch andere baktericide Faktoren im Organismus existieren. Die früheren Anhänger der humolaren Immunitätslehre, obwohl sie viele Konzessionen machten, blieben doch bei der Annahme, dass die Körpersäfte an und für sich baktericid sind. So behauptet Buchner (26), dass Mikrobien wesentlich durch flüssige Leukocytenausscheidungen abgetötet werden, während die Phagocytose nur eine sekundäre Erscheinung darstellt. Er stützt sich dabei auf seine Versuche über das stärkere Abtöten der Bakterien (Bacillus coli) durch leukocytenreiche Exsudate als durch das viel leukocytenärmere Blut (resp. Blutserum). Aus diesen Experimenten in vitro, wo die baktericide Wirkung ohne Phagocytose zu stande kommt, zieht Buchner den Schluss, dass im Organismus auch ganz dieselben Phänomene sich abspielen müssen. Nun ist es aber sehr riskiert, aus Verhältnissen ausserhalb des Organismus auf die Vorgänge im Innern desselben zu schliessen, wie ich es bereits im Kapitel III ausführlich hervorgehoben habe. Das Blutplasma darf ebensowenig mit Blutserum identifiziert werden, wie das Plasma des lebenden Exsudates mit dem flüssigen Teile des aus dem Tierkörper extrahierten Exsudates.

Bei weitem viel wichtiger als solche Rückschlüsse auf die Vorgänge im lebenden Organismus erscheinen die direkten Beobachtungen über extracelluläre baktericide Prozesse, welche im Tierkörper ablaufen. In dieser Beziehung darf ich vor allem auf die letzten Arbeiten von R. Pfeiffer (23, 49) hinweisen, welche mit Recht die grösste Aufmerksamkeit auf sich gezogen haben. Es handelt sich um eine extracelluläre Abtötung der Choleravibrionen und ihrer Verwandten in der Peritonealflüssigkeit von Meerschweinchen, welche gegenüber diesen Bakterien eine aktive oder passive Immunität aufweisen. Wenn man eine gewisse Menge solcher Vibrionen in die Bauchhöhle hochimmunisierter Meerschweinchen einbringt, so beobachtet man, dass nach wenigen (10—20) Minuten die weitaus grösste Mehrzahl derselben sich in runde unbewegliche Kügelchen verwandeln, welche dann definitiv zu Grunde gehen. Der ganze Vorgang der Vibrionenabtötung erfolgt im Plasma des Exsudates, welches zu dieser Zeit sehr wenig Leukocyten enthält. Diese Zellen erscheinen dazu fast vollständig leer von Vibrionen und die Phagocytose erweist sich als durchaus unbedeutend und sekundär. Aus diesen Wahrnehmungen schliesst R. Pfeiffer, dass wenigstens bei der Cholera- und Vibrionenperitonitis der Meerschweinchen die Immunität in gar keiner Abhängigkeit von einer Phagocytenthätigkeit ist, sondern ganz anderen Ursachen zugeschrieben werden muss. Er gelangt zu der Auffassung, dass die extracelluläre Abtötung der Vibrionen

nicht im Sinne der echt humoralen Theorieen gedeutet werden muss, denn es handelt sich hier nicht um eine statische Eigenschaft fertiger Körpersäfte, sondern um flüssige Sekrete zelliger Elemente, wahrscheinlich der Endothelien, Sekrete, welche erst infolge des äusseren Reizes abgesondert werden. Diese Deutung schliesst sich an die im dritten Kapitel besprochene Theorie von Emmerich an und kann an die humoral-cellularen Theorieen angereiht werden, da hier zwar von baktericiden Säften gesprochen wird, aber von solchen, welche nur infolge einer aktiven, auf einen bestimmten Reiz erfolgenden Zellenreaktion ausgeschieden werden.

Die nähere Untersuchung der interessanten Prozesse der extracellulären Abtötung, welche von Pfeiffer entdeckt wurden, zeigte mir, dass die Sachen ganz anders zu deuten sind. Das Kugeligwerden der Vibrionen lässt sich viel einfacher und ganz in derselben Weise wie in der Peritonealflüssigkeit in einem Tropfen Lymphe ausserhalb des Körpers darstellen. Man entzieht der Bauchhöhle eines gesunden Meerschweinchens einen kleinen Tropfen Lymphe und setzt demselben ein wenig Vibrionen- und des stark immunen Blutserums (welches von einem hochimmunisierten Tiere stammt) hinzu. Die Mischung wird vor Austrocknen geschützt und bei mässiger Temperatur (15—35°) aufbewahrt. Nach einiger Zeit verwandeln sich nun fast sämtliche Vibrionen in unbewegliche Kügelchen, ganz wie in den Versuchen Pfeiffers. Von einem Anteil etwaiger Endothelsekretionen im Sinne von Pfeiffer kann hier keine Rede sein, da ja die Endothelien weder durch Vibrionen, noch durch immunes Serum gereizt werden und alles ohne ihre Beteiligung zu stande kommt. Von zelligen Elementen gibt es in der Lymphe nur zahlreiche Leukocyten und sie sind es, welche in der Kügelchenmetamorphose der Vibrionen beschuldigt werden können. Eine genauere Beobachtung bestätigt diese Annahme und nötigt zu der Schlussfolgerung, dass die Leukocyten der Lymphe es sind, welche den baktericiden Saft liefern. Diese Zellen befinden sich aber im hängenden Tropfen in einem abnormen und abgeschwächten Zustande; viele von ihnen sind schon tot; Phagocytose bei diesen anomalen Verhältnissen wird gänzlich oder fast gänzlich vermisst. Die Umwandlung der Vibrionen in Kügelchen wird also von Leukocyten vollzogen, welche sich in besonders ungünstigen Bedingungen befinden. Ganz ähnliche Verhältnisse finden auch in der Bauchhöhle der Meerschweinchen statt. Nach der Einspritzung in das Peritonäum von Bouillon mit immunem Serum allein oder mit Zugabe von Vibrionen werden die Leukocyten ungünstig betroffen. Viele von ihnen verschwinden aus der Bauchlymphe, indem sie sich zu Haufen vereinigen und auf die Baucheingeweide anlehnen. Solch krankhafte Leukocyten sind fast gar nicht imstande, ihre phagocytäre Thätigkeit auszuüben, scheiden aber dafür die baktericide Flüssigkeit ab,

welche dazu beiträgt, die Vibrionen in Kügelchen umzuwandeln und zum Teil zu töten.

Falls diese Deutung die richtige ist, so wird man die extracelluläre Vibrionenabtötung vermissen, wenn man Leukocyten verstärkt. Und dies ist wirklich der Fall. Wenn man das von Pfeiffer angewendete Gemisch von Bouillon, immunem Serum und Vibrionen in die Bauchhöhle solcher Meerschweinchen einbringt, welche vor mehreren (5—24) Stunden einige Kubikcentimeter Bouillon erhalten hatten, so bleibt die extracelluläre Kügelchenbildung resp. Vibrionenabtötung gänzlich oder beinahe aus; dafür entwickelt sich eine ganz ausserordentliche Phagocytose. Schon 2—4 Minuten nach der Einspritzung wird die grösste Mehrzahl, oft sogar die ganze Menge eingeführter Vibrionen von Phagocyten aufgenommen. Bei dieser Versuchsanordnung erfolgt aber auch die Umwandlung der Vibrionen in Kügelchen, nur werden die letzteren nicht im Plasma, sondern im Innern der Leukocyten liegend gefunden, eine Thatsache, welche die Rolle dieser Zellen bei der Kügelchenbildung am besten illustriert. Einige der aufgefressenen Vibrionen bleiben aber noch mehrere Stunden lang im Innern der Phagocyten am Leben; es ist jedoch bemerkenswert, dass bei der Pfeiffer'schen Versuchsanordnung das Peritonealexsudat längere Zeit Vibrionenkulturen liefert, als dasjenige der Meerschweinchen, welche nach meiner Versuchsanordnung zunächst mit Bouillon vorgeimpft werden.

Im ganzen genommen muss also die von Pfeiffer entdeckte extracelluläre Abtötung der Vibrionen als Äusserung eines vorübergehenden Krankseins der Leukocyten betrachtet und folglich als ein Akt des Kampfes der Phagocyten gegen Mikrobien aufgefasst. Wie wenig dieses Phänomen die Fundamente der Phagocytenlehre erschüttern kann, zeigen die Erscheinungen der Vibrionenabtötung an solchen Punkten, wo keine vorher angesammelten Leukocyten vorhanden waren. Wenn man aktiv oder passiv immunisierten Meerschweinchen (oder auch anderen Nagetieren) Vibrionen unter die Haut, ins ödematös geschwollene Zellgewebe oder in die vordere Augenkammer einbringt, so kommen trotz grosser Mengen beigegebenen hochimmunen Serums keine Erscheinungen der extracellulären Kügelchenbildung resp. Abtötung zu stande. Bei niederen Wirbeltieren, wo Phagocyten überhaupt viel träger sind, kann man dieses Phänomen auch in der Bauchhöhle nicht erzeugen. Und trotzdem bei allen diesen Versuchsanordnungen, d. h. sowohl bei Säugetieren ausserhalb der Peritonealhöhle als bei niederen Wirbeltieren innerhalb und ausserhalb derselben, erscheint die Phagocytose in ihrem vollen Umfange.

Die vorher analysirten Erscheinungen werfen auch ein Licht auf mehrere Thatsachen, von welchen in früheren Kapiteln berichtet worden

war. Der Umstand, dass baktericide Substanzen so leicht aus dem Phagocytenleibe ins äussere übergehen, kann dazu angezogen werden, um einige der merkwürdigsten Beobachtungen über die baktericiden Eigenschaften der Körpersäfte zu erklären. Die stärkste bakterientötende Kraft des Blutserums, welche je beobachtet wurde, bezieht sich auf die von Behring entdeckte Wirkung des Blutserums weisser Ratten auf Milzbrandbazillen und diejenige des Blutserums von Meerschweinchen, welche gegen Vibrio Metschnikowii immunisiert waren (Behring und Nissen). Nun habe ich bereits im dritten Kapitel hervorgehoben, dass die am präparirten Blutserum gewonnenen Resultate mit den Verhältnissen im lebenden Organismus sehr oft nicht übereinstimmen. Das so energische Abtöten der Milzbrandbazillen durch Rattenserum hindert nicht die Empfänglichkeit dieser Tiere für Milzbrand und die ausserordentlich rasche Zerstörung der Vibrionen (V. Metschnikowii) durch das Blutserum immunisierter Meerschweinchen verhindert nicht, dass diese Bakterien tagelang im Körper solcher Tiere am Leben bleiben. Diese Widersprüche können sich dadurch erklären, dass beim Präparieren des Blutserums baktericide Substanzen aus den Phagocytenleibern diffundieren, was sie beim lebenden Tiere nicht zu thun brauchen. Damit beim letzteren die bakterientötende Kraft sich äussert, gehören noch solche Momente, welche im Blutserum fehlen, wie die positive Empfindlichkeit und das Fressvermögen der Phagocyten. Von demselben Standpunkte kann man auch den von Lubarsch zuerst nachgewiesenen Widerspruch zwischen der starken baktericiden Wirkung des Kaninchenserums auf Milzbrandbazillen und der hohen Empfänglichkeit der Kaninchen für Milzbrand aufklären. Beim lebenden Tiere können die bakterientötenden Stoffe der Phagocyten nur die Bazillen treffen, nachdem die Zellen oder deren Pseudopodien sich den Milzbrandstäbchen genähert und dieselben verschlungen haben. Im präparierten Blutserum dagegen wird die nahe Berührung der aus den Phagocyten diffundierten Alexinen mit den Bazillen durch künstliche Eingriffe herbeigeführt.

Die Erfahrungen der letzten Jahre haben übereinstimmend darauf hingewiesen, dass baktericide Stoffe des Blutserums von Leukocyten stammen. Diese Idee ist von Hankin formuliert worden und dann von Denys mit seinen Mitarbeitern (25), von Buchner und anderen weiter entwickelt. Hankin (79), Kanthack und Hardy (80) glaubten, dass es nicht phagocytäre, sondern nur eosinophile Leukocyten sind, welche baktericide Stoffe ausscheiden. Diese Ansicht konnte indessen nicht bestätigt werden. Es hat sich vielmehr aus der Arbeit von Mesnil herausgestellt, dass Bazillenabtötung in normaler Weise auch bei solchen Tieren stattfindet, welche, wie einige Knochenfische, der eosinophilen Leukocyten gänzlich entbehren.

Die Lehre über die leukocytäre Abstammung bakterieider Stoffe stiess auf einen Widerspruch seitens der Thatsache, dass durchaus zellenlose Körpersäfte, wie der Humor aqueus, ebenfalls bakterieid sind, wie es zuerst von Nuttall (12) nachgewiesen wurde. Indem ich die bakterientötenden Erscheinungen in dieser Flüssigkeit mit analogen Prozessen im Blutserum und in solchen flüssigen Medien, wie Bouillon, Wasser und andere verglich, glaubte ich (81), dass das Abtöten der Bakterien in derselben dem raschen Wechsel der Lebens- und Wachstumsbedingungen zugeschrieben werden muss. Dagegen machte Buchner (82) wichtige Einwände und ich muss jetzt selbst bekennen, dass meine Erklärung nur einen Teil der Erscheinung traf. Nach den zahlreichen Wahrnehmungen der letzten Jahre geht es immer deutlicher hervor, dass die bakterieiden Prozesse in den Körpersäften zweifachen Ursprungs sind: erstens solche, welche an Plasmolyse anknüpfen, und in zweiter Linie die Funktionen besonderer bakterientötenden Stoffe, welche von Buchner unter dem hypothetischen Namen von Alexinen bezeichnet wurden und deren Abstammung von Phagocyten immer sicherer erscheint.

Im Kapitel über die bakterieiden Wirkungen der Körpersäfte haben wir gesehen, wie man allmählich die humorale Auffassung ändern musste, um sich der cellulären oder der humo-cellulären zu nähern. Jetzt sehen wir von neuem, wie die früher so scharfen Gegensätze sich auszugleichen beginnen.

Ich brauche hier nicht näher auf die Theorie der abschwächenden Wirkung der Körpersäfte einzugehen, nachdem es im Kapitel V gezeigt wurde, dass das, was man einer solchen zugeschrieben hat, nur Folge der schützenden Wirkung des Blutserums ist. Ich will damit nicht sagen, dass eine Abschwächung im immunen Organismus überhaupt ein Ding der Unmöglichkeit ist; im Gegenteil ist es wahrscheinlich, dass in den Fällen, wo das Abtöten der Bakterien sehr langsam erfolgt, dieselbe durch eine Abschwächung eingeleitet wird. Aber das sind Sachen, die noch gar nicht untersucht wurden.

Was nun die schützende (präventive) und die heilende Wirkung der Körpersäfte, namentlich des Blutserums betrifft, so ist die Entscheidung der Frage, inwiefern sie der Phagocytentheorie der Immunität hinderlich ist, bereits oben schon angedeutet. Ursprünglich glaubte man, dass durch den Einfluss dieser Faktoren die Mikrobien ihrer Toxine beraubt werden und aus gefährlichen Parasiten zu unschuldigen Saprophyten umgewandelt werden. Indessen hat es nicht lange gedauert, bis der endgültige Nachweis geführt wurde, dass die Immunität in den Infektionskrankheiten durchaus nicht auf einer Giftfestigkeit beruht. Es wurde ferner gezeigt, dass präventive und heilende Wirkungen sehr oft gar nichts mit Anti-

toxinen zu thun haben. Im Kapitel über die letzteren habe ich kurz die gegenwärtige Sachlage rekapituliert, welche daraufhin ausgeht, dass die schützenden und heilenden Einflüsse der Körpersäfte ebenfalls auf einer cellulären Leistung (»histogene Immunität« von Behring) beruhen. Es haben schon Brieger, Kitasato und Wassermann (83), dann auch Botkin die Ansicht ausgesprochen, dass gewisse Elemente von Antitoxinen von Leukocyten abstammen. Die ersteren haben dafür die Wirksamkeit des Thymusextraktes angeführt, der letztere die von ihm konstatierte Thatsache, dass der Eiter tetanusimmunisierter Tiere antitoxisch wirkt. Nun haben Roux und Vaillard (84) gefunden, dass der Eiter viel weniger antitoxisch ist als das Blutserum derselben Tiere, was darauf hinzuweisen schien, dass es nur die Eiterzellen begleitende Flüssigkeit ist, welche die antitoxische Wirkung übte. Wenn man freilich bedenkt, dass es im Eiter eine Menge abgestorbener Leukocyten gibt, welche ihre Antitoxine bereits an die Flüssigkeit abgegeben haben, so kann man den von französischen Forschern betonten Widerspruch leicht erklären.

In der Naturgeschichte der Antitoxine hat man eine Thatsache notiert, welche besser als alle anderen die celluläre Abstammung dieser Substanzen illustriert. Es ist die antitoxische Wirkung der Hühnereier, welche von solchen Hühnern abgelegt wurden. die eine gehörige Menge von Tetanustoxinen eingespritzt erhalten haben. Während das Eiweiss solcher Eier, wie Vaillard zuerst nachgewiesen hat, gar keine antitoxische Wirkung leistet, ist das Eigelb, nach der Entdeckung von F. Klemperer (85), welche von Vaillard und mir durchaus bestätigt werden konnte, sehr stark antitoxisch. Nun ist das Eiweiss eine sehr rapide Sekretion der Epithelien, das Eigelb dagegen eine riesige Zelle, welche nach der Angabe von His (86) eine Menge hineingewanderter und umgewandelter Leukocyten in sich birgt. Solche Sekrete, wie Milch, welche nach der Entdeckung Ehrlichs (76) stark antitoxisch wirkt, zeichnet sich ja gerade durch den Reichtum an Zellen oder Zellentrümmern aus. Es ist somit wahrscheinlich, dass Antitoxine, ebenso wie Alexine, von Zellen, namentlich von Leukocyten abstammen.

Wie die Antitoxine auf den Organismus wirken, ist zur Zeit noch nicht definitiv entschieden, aber es wird immer wahrscheinlicher, nach den Untersuchungen von Buchner (87), E. Roux (88) und anderer Forscher, dass sie dabei eine stimulierende Wirkung auf Körperzellen ausüben, welche den Organismus vor Giften schützen. Analoge Einflüsse, welche bei der passiven Immunisierung durch Blut und andere Flüssigkeiten (Bouillon etc.) einen schützenden (präventiven) Effekt erzeugen, also in den Fällen, wo es sich nicht um Antitoxine handelt (wie bei dem Coccobacillus suinum, bei Vibrionenperitonitiden etc.), können sicherlich auf

eine Stimulation zelliger Elemente zurückgeführt werden. R. Pfeiffer meint, dass dabei Endothelzellen zu einer Sekretion baktericider Flüssigkeiten stimuliert werden. Ich glaube dagegen, nach den schon oben angeführten Gründen, dass dieser anregende Einfluss sich auf die Phagocyten überhaupt und die Leukocyten insbesondere richtet. Wie wir bei der Angelegenheit der Vibrionenperitonitis gesehen haben, spielen gerade die Endothelzellen gar keine Rolle in diesen Phänomenen, die ausschliesslich den Leukocyten zugeschrieben werden müssen. Frühere Versuche über Coccobacillus suinum, Vibrionen und Pneumokokken haben bereits Resultate ergeben, welche eine Annahme von Stimulinen im stützenden Serum zwingend machten.

Die Thatsache, dass es bei der Wirkung dieser Stimuline sich um eine Anregung der Phagocyten handelt, erlaubt die Vermutung aufzustellen, dass vielleicht auch bei dem antitoxischen Einflusse (des Serums, der Milch, des Eigelbes u. s. w.) diese Zellen eine Rolle spielen. Beim gegenwärtigen Stande der Kenntnisse über Toxine und Antitoxine lässt sich diese Frage noch nicht wissenschaftlich entscheiden, sodass man sich vorläufig nur mit Analogieschlüssen begnügen muss. Die Analogien sprechen aber für die ausgesprochene Vermutung. Eine ganze Reihe Untersuchungen, welche in den letzteren Jahren über lösliche Metallsalze, namentlich im Laboratorium von Prof. Kobert in Dorpat (89) angestellt wurden, liefern den Nachweis, dass z. B. das in den Tierkörper eingeführte lösliche Eisen zum grössten Teile von Zellen aufgenommen werden, welche in die Kategorie der Phagocyten gehören: Leukocyten, Endothelzellen, Pulpazellen der Milz etc. Die mit Eisen beladenen Leukocyten begeben sich dann in den Darm, worin sie das aufgenommene Metall abgeben. Dass bakterielle und analoge Toxine ebenfalls mit dem phagocytären System in besondere Beziehungen treten, dafür sprechen Beobachtungen über Leukocytose in den Intoxikationen [Chatenay (90)].

Wenn aber auch diese Frage erst in der Zukunft definitiv entschieden wird, kann man jetzt schon als allgemeine Regel angeben, dass Phagocyten lebendige und virulente Mikrobien in sich aufnehmen und zwar unter Bedingungen, bei welchen die Toxine nicht zerstört werden. Der Haupteinwand, welcher so oft gegen die Phagocytentheorie formuliert wurde und welcher lautete, dass die Phagocyten nur tote oder abgeschwächte, oder ihrer Toxinen beraubte Bakterien aufnehmen können, darf nunmehr nicht mehr erhoben werden.

Es ist nicht nötig hier auf die thatsächlichen Widersprüche einzugehen, welche gegen die Einzelnheiten der Phagocytenlehre formuliert wurden. So wollte man in einer Anzahl Infektionskrankheiten, wie z. B. Rauschbrand, Milzbrand der Tauben und der Ratten, Experimentaltuberkulose u. a. die Abwehr des immunen Organismus ohne Phagocyten sich vollziehen sehen. Jeder einzelne von diesen Einwänden wurde seiner Zeit, hauptsächlich in den Annales de l'Institut Pasteur besprochen. Als allgemeines Resultat hat sich ergeben, dass nicht nur in diesen und anderen Beispielen der bakteriellen Krankheiten, sondern auch in den Infektionen, welche durch die Ansiedelung von Coccidien (Malaria), Streptothriceen (Aktinomykose u. a.), Schimmelpilzen (Aspergillus fumigatus) und Nematoden (Trichinosis) die Phagocyten als wahre Vertheidiger des Organismus angesehen werden müssen.

Unter den Einwürfen theoretischer Natur hat man vorzugsweise gegen den Zweckmässigkeitsbegriff in der Phagocytenlehre Protest erhoben. Hier aber ist man beständig Opfer von Missverständnissen gewesen. Die Phagocytenlehre ist durchaus auf dem Boden der Darwin'schen Evolutionstheorie aufgebaut worden und steht deshalb einem Begriff der prädestinierten Zweckmässigkeit feindlich gegenüber. Die Phagocytenthätigkeit hat sich nicht als Erfüllung eines vorausbestimmten Zieles ausgebildet, sondern ist infolge der natürlichen Auslese entstanden. Es sterben jetzt noch eine Menge Kinder, weil sie nicht gut zum Kampfe gegen die Mikrobien ausgerüstet sind. Viele angeborene Anomalien und Missgeburten erlauben nur ein kurzes Leben von einigen Stunden; sie werden deshalb von der menschlichen Organisation beseitigt, nicht etwa aus irgend einem Zweckmässigkeitsgrunde, sondern einfach weil sie nicht lebensfähig sind. Ebenso in den weiteren Stadien des menschlichen Lebens. Fast die Hälfte kleiner Kinder sterben nicht infolge einer mystischen Prädestination, sondern weil ihr Abwehrsystem zu unvollständig ist, um ihren Organismus vor pathogenen Mikrobien zu schützen. Diejenigen, welche am Leben bleiben, thun es gerade, weil dieses System bei ihnen vollständiger ist. Das ist der Prozess der natürlichen Auslese, welchen man jeden Tag vor seinen Augen sich abspielen sieht. Es ist nur zu begreiflich, dass bei solchen Verhältnissen die nützlichen Einrichtungen, unter anderem die Phagocytose, erhalten und fortgezüchtet werden. Die natürliche Auslese hat aber in dieser Beziehung noch nicht das letzte Wort gesagt. Es sterben doch noch sehr viele Individuen frühzeitig und dies infolge der Unzureichlichkeit der Phagocyten. Gerade die Unvollkommenheit dieser Einrichtung zeigt aufs deutlichste, dass sie mit irgend einer Zweckmässigkeit gar nichts zu thun hat und dass alle auf diesen Punkt gerichteten Einwände auf einer Nichtberücksichtigung dieser Verhältnisse beruhen.

Wenn man sich einige Mühe geben wird, die bei der Phagocytenreaktion stattfindenden Vorgänge genauer zu betrachten, so wird man ohne Mühe finden, dass sich dieselben mit den Grundsätzen der Darwin'schen Evolutionstheorie vollkommen übereinstimmen und dass es bei ihnen überhaupt nichts mystisches oder geheimnisvolles gibt. Dies ist freilich nicht die Meinung des neuesten Kritikers der Phagocytenlehre, C. Fränkel (91), welcher glaubt, dass diese Theorie »nur schwer sich fügt in unsere sonstigen naturwissenschaftlichen Anschauungen, nach denen das Leben eine Summe von chemischen und physikalischen Vorgängen ist, welche einfachsten Gesetzen gehorchen und keinen Raum für so geheimnisvolle Kräfte haben, wie sie hier walten sollen.« Wie es oben genügend gezeigt wurde, nimmt die Phagocytentheorie, ausser der intracellulären Verdauung, welche ein chemischer Prozess ist, noch solche Eigenschaften des lebenden Protoplasma an, wie Empfindlichkeit und Beweglichkeit. Wenn diese Vorgänge sich auch noch nicht direkt auf chemische und physikalische Erscheinungen zurückführen lassen, so ist dies kein Grund, um sie aus der Physiologie der Zelle auszuschliessen. Warum aber die chemotaktische Empfindlichkeit eines Phagocyten geheimnisvoller sein sollte, als irgend eine andere analoge Erscheinung bei niederen und höheren Organismen, vermag ich nicht einzusehen.

Die scheinbaren Ausnahmen von der Regel der Phagocytose bei der Immunität, auf welche C. Fränkel hindeutet, sind schon oben besprochen worden. Die wichtigste unter ihnen, d. h. das von R. Pfeifer entdeckte Phänomen der extracellulären Kügelchenbildung resp. Zerstörung von Vibrionen, kann doch keinesfalls als ein ernster Einwand gegen die Allgemeinheit der Phagocytose gelten. Wenn C. Fränkel ferner von einer Rolle der Antitoxine in der Immunität spricht, als eines Beweises gegen die Phagocytentheorie, so scheint er auf die oben hervorgehobenen und bereits früher formulierten Gründe gegen die Allgemeingültigkeit der Antitoxinwirkung nicht geachtet zu haben.

Ich schliesse somit die Betrachtung der gegen die Phagocytenlehre eingehobenen Einwände mit der Bemerkung, dass die zwölf Jahre des Bestehens dieser Theorie dieselbe nicht abgeschwächt oder umgestossen, sondern im Gegenteil sehr verstärkt haben.

## XI. Zusammenfassung.

Die Einrichtungen, welche den Organismus gegen die Erreger der Infektionskrankheiten schützen, sind verschiedene. So verhindern schon die äusseren Körperbedeckungen das Eindringen vieler pathogener Keime aus der Aussenwelt. Die Schleimhäute werden zum Teil geschützt durch die auf ihnen friedlich lebenden Saprophyten, welche durch ihre Sekretionen

das Wachstum einiger Parasiten erheblich stören. Als Beispiel könnte man die von den Bakterien der weiblichen Scheide gebildete Milchsäure anführen, welche einen hemmenden Einfluss auf verschiedene Mikrobien ausübt, wie es noch neuerdings durch Menge (92) auseinandergesetzt wurde. Die Salzsäure des Magensaftes ist ebenfalls ein starker Hindernis für die Ansiedelung vieler Parasiten.

Aber alle diese und manche ähnliche Faktoren spielen nur eine untergeordnete Rolle in der Immunität bei Infektionskrankheiten. Die grösste Bedeutung in dieser Erscheinung kommt dagegen den Prozessen zu, welche im Innern des Organismus, in seinen Organen und geschlossenen Höhlen sich abspielen. Wenn man demnach von den Erscheinungen der Immunität spricht, so hat man vor allem diese internen Vorgänge im Auge. Ihre genauere Analyse, welche in den vorhergehenden Kapiteln gegeben wurde, führt einstimmig zu der Schlussfolgerung, dass es die Funktionen lebender Zellen sind, welche die Immunität verursachen. Die humoralen Theorien, in ihrer weiteren Entwickelung, müssten alle zu einer cellulären Auffassung hinführen. Die angenommenen bakterieiden Wirkungen der Körpersäfte wurden von den Anhängern der humoralen Lehre in letzter Instanz auf die Sekretion gereizter Leukocyten oder Endothelzellen zurückgeführt. Die antitoxischen Einflusse der flüssigen Bestandteile müssten ebenfalls auf Funktionen lebender Gewebe bezogen werden.

Ein Punkt ist demnach allen gegenwärtigen Immunitätstheorien gemein, das ist die aktive Thätigkeit lebender Zellen. In dieser Beziehung mussten die Immunitätslehren gleichen Schritt halten mit den übrigen Kapiteln der allgemeinen Physiologie und Pathologie. Während langer Perioden wollte man unbedingt die Äusserungen lebender Elemente dabei ausschliessen, musste aber zu einer entgegengesetzten Anschauung kommen. Wie in den Lehren über Resorption, Lymphbildung u. a., musste man in der Immunitätslehre ebenfalls die Aktivität lebender Zellen als letzten uns zugänglichen Grund anerkennen. Dies mag denjenigen, welche in den lebenden Prozessen grobe mechanisch-chemische Vorrichtungen sehen wollen, zu mystisch oder geheimnisvoll erscheinen. Die Sensibilität wird vielleicht in letzter Instanz einmal auf einfachere chemisch-physikalische Vorgänge zurückgeführt, aber einstweilen ist es noch nicht geschehen und jedenfalls müssten solche Vorgänge viel verwickelterer Natur sein, als man bisher glaubte.

Den aktiven cellularen Leistungen muss also die Immunität in den Infektionskrankheiten zugeschrieben werden. Unter den zelligen Elementen, welche dabei eine Rolle spielen, müssen die Phagocyten als diejenigen bezeichnet werden, welche den ersten Rang einnehmen. Die Empfindlich-

keit und Beweglichkeit, das Vermögen feste Körper aufzunehmen, d
Fähigkeit Substanzen zu bilden, welche Mikrobien zu töten und zu ve
dauen vermögen, dies sind die Hauptfaktoren der Aktivität der Phag
cyten. Wenn diese Eigenschaften genug ausgebildet sind, um eine
pathogenen Mikrobien Einhalt zu thun, dann ist das Tier natürlich immu
In den Fällen dagegen, wo Phagocyten alle diese Fähigkeiten oder ei
derselben nicht genügend aufweisen, ist das Tier empfänglich dem b
treffenden Mikrobien gegenüber. Wenn die Produkte des letzteren ei
negative Sensibilität bei Phagocyten hervorrufen, wie es der Fall ist b
den akutesten Infektionen, dann vermehren sich die Parasiten wie i
einem Kulturglase und binnen kurzem töten sie den Organismus. Wen
die Phagocyten positiv beeinflusst werden in dem Sinne, dass sie sic
gegen die Mikrobien richten (wie z. B. beim Milzbrande der Meerschweinchen
dieselben aber nicht aufnehmen, dann wird der Organismus ebenfalls u
rettbar zu Grunde gehen. In den Fällen, wo Phagocyten sich nicht nu
zu den Mikrobien richten, sondern dieselben auch aufnehmen (wie bei de
Mäuseseptikämie und der Tuberkulose empfänglicher Tiere), aber nicht im
stande sind, sie in ihrem Leibe abzutöten, dann kann die Infektion meh
oder weniger verlangsamt werden, aber nimmt doch einen fatalen Aus
gang. Wir sehen demnach in der Natur viele verschiedene Kombinatione
der Reaktion der Phagocyten gegen die pathogenen Mikrobien.

Die physiologischen Leistungen der Phagocyten sind aber, wie all
Prozesse lebender Organismen, veränderlicher Natur. So kann man dies
Zellen derart beeinflussen, dass sie ihre Funktionen nicht mehr gehörig
auszuüben imstande sein werden. Dann wird ein von Hause aus immune
Tier für die betreffende Infektion empfänglich. Als Beispiel können wi
an die durch Abkühlung hervorgerufene Empfänglichkeit der Hühne
gegenüber dem Milzbrande anführen.

Wenn man einerseits durch Hemmung der Phagocytenthätigkeit die
Immunität aufhebt und somit ein immunes Tier in ein empfängliches um-
wandelt, also eine künstliche Empfänglichkeit erzeugt, so kann man auf
der anderen Seite ein von Natur empfängliches Tier künstlich immun
machen. Diese Immunität kann nur von kurzer Dauer sein (passive
Immunität Ehrlichs), wenn die Zellen überhaupt und die Phagocyten
insbesondere nur vorübergehend mit verschiedenen Substanzen stimuliert
werden; sie kann aber auch viel länger dauern (aktive Immunität Ehrlichs),
wenn der Impfschutz durch bakterielle Produkte erzielt wird. Dabei wirken
die letzteren auf Phagocyten, indem sie ihre Funktionen im ganzen steigern.
Die negative oder unvollständig positive Sensibilität wird in eine durchaus
positive umgewandelt; die Unfähigkeit, betreffende Mikrobien aufzufressen,
wird ebenfalls in ein Vermögen, dieselben ins Innere aufzunehmen, ver-

wandelt. Endlich wird durch die Wirkung bakterieller Produkte die Produktion der mikrobientötenden resp. verdauenden Substanzen durch Phagocyten gesteigert, was auch in manchen Fällen einen entscheidenden Einfluss auf die Erzeugung künstlicher Immunität haben muss. Diese funktionelle Steigerung der Phagocyten oder ihr allmähliches Angewöhnen an Reize, welche ursprünglich entgegengesetzt wirken, mögen auch mystisch und geheimnisvoll manchen Anhängern grober chemisch-mechanischer Erklärungen biologischer Prozesse scheinen; sie existieren aber in Wirklichkeit und dürfen deshalb nicht geleugnet werden.

Die phagocytäre Theorie der Immunität, wie sie hier dargestellt wurde, hat während ihrer zwölfjährigen Existenz bereits manche Schläge und Stürme ausgehalten. In den Entdeckungen der Schutzimpfungen mit löslichen bakteriellen Produkten, der bactericiden Wirkungen der Körpersäfte, der Antitoxine u. s. w., wollte man Todesstösse für die Phagocytenlehre erblicken. Ein tieferes Eingehen in diese Erscheinungen zeigte indessen bald, dass dem nicht so ist und dass diese Theorie dabei viel besser als alle anderen bisher vorgeschlagenen auskommt. Die in den letzten Zeiten gemachte Entdeckung R. Pfeiffers über extracelluläre bakterieide Prozesse im immunen Organismus wurde zwar nicht mehr als ein Widerspruch gegen die Fundamente der Phagocytentheorie, aber doch als ein Einwand von grosser Tragweite angesehen. Wir haben im vorigen Kapitel bereits gezeigt, dass diese Prozesse nur eine Episode in dem grossen Kampfe der Phagocyten gegen Krankheitserreger darstellen. Es ist also wohl anzunehmen, dass eine Lehre, welche bereits so viele Prüfsteine glücklich überstanden hat, als eine lebensfähige betrachtet werden muss.

---

6.

# Über Immunität bei Infektionskrankheiten mit besonderer Berücksichtigung der humoralen und chemischen Theorieen.

Von

**Georg Frank**, Wiesbaden.

---

## Litteratur.

1. Löffler, Mitteilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. II, S. 480.
2. Gaffky, Die Cholera. Verhandl. d. XII. Congresses f. innere Medicin.
3. Koch, Conferenz zur Erörterung der Cholerafrage. Zweites Jahr. Berliner klin. Wochenschr. 1885, No. 37a.
4. Grawitz. Virchows Archiv, Bd. CVI, Heft 1.
5. Bujwid, Centralbl. f. Bakteriol., Bd. IV, S. 577.
6. Roux et Yersin, Annales de l'Institut Pasteur, Bd. IV, 1891, p. 422.
7. Vailard et Vincent, Annales de l'Institut Pasteur, Bd. V, 1892, p. 22.
8. Gärtner, Zieglers Beiträge zur path. Anatomie u. allgemeinen Pathologie, Bd. IX, Heft 12.
9. Leo, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. VIII, S. 505.
10. Canalis und Morpurgo, Fortschritte der Medicin, Bd. VIII, No. 18 u. 19.
11. Sahli, Volkmanns Sammlung klinischer Vorträge No. 319/320, S. 56.
12. Behring, Die Zukunft 1894.
13. Gebhardt, Virchows Archiv, Bd. CXIX, S. 131.
14. Chauveau, Compt. rend. de l'Acad. des sciences 1879, T. 89, p. 498 u. 1881, T. 91, p. 33; citiert nach Strauss: Le charbon.
15. de Bary, Vorlesungen über Bakterien, S. 89.
16. Pasteur, Compt. rend. de l'Acad. des sciences 1880, T. 90, p. 239, 952, ibid. T. 91, p. 573; citiert nach Strauss: Le charbon, p. 144; Duclaux, Le microbe et la maladie, p. 166.
17. Pasteur, Chamberland et Roux, Compt rend. de l'Acad. des sciences, T. 92, p. 429 et 666; citiert nach Strauss: Le charbon.
18. Koch, Löffler und Gaffky, Mitteilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. II, S. 147.

19. Toussaint, Compt. rend. de l'Acad. des sciences 1880, T. 91, p. 135; citiert nach Löffler, Mitteilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. I, S. 142 u. ff. und Strauss, Le charbon, p. 150.
20. Chauveau, Compt. rend. de l'Acad. des sciences 1882, T. 94, p. 1694 u. T. 96, p. 553 etc. etc.; Strauss, Le charbon.
21. Duclaux, Le microbe et la maladie, p. 169, 170 u. 179.
22. Thiele, Henkes Zeitschr. f. Staatsarzneik., Bd. XXXIX, 1839; citiert nach L. Pfeiffer: Die Vaccination, S. 39.
23. Pasteur, Compt. rend. de l'Acad. des sciences 1883, T. 95, p. 1120; citiert nach Högyes vide No. 26.
24. Pasteur, Compt. rend. 1881—1886. Später Annales de l'institut Pasteur; citiert nach Högyes vide No. 26.
25. Pasteur, Annales de l'Institut Pasteur 1887, p. 1.
26. Högyes, Die experimentelle Basis der antirabischen Schutzimpfungen Pasteurs nebst einigen Beiträgen zur Statistik der Wutbehandlung, S. 22 u. 29.
27. Gamaleia, Les poisons bakteriens. Paris 1892.
28. Brieger, Untersuchungen über Ptomaine 1885, 1886.
29. Roux et Yersin, Annales do l'Institut Pasteur II, 1888, p. 642.
30. Brieger und Fränkel, Berliner klin. Wochenschr. 1890, No. 11.
31. Wassermann und Proskauer, Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 17.
32. Guinochet, Archiv de médec. exper., IV, 1892, p. 490.
33. Ouchinsky, Archiv de médec. exper., V, 1893, p. 294.
34. Brieger und Cohn, Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. 15, S. I.
35. Fränkel, Hygienische Rundschau, IV, 1894, No. 17.
36. Proskauer und Beck, Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. 18, S. 129,
37. Buchner, Berliner klin. Wochenschr. 1890, No. 30 u. 47.
38. Buchner, Münchener klin. Wochenschr. 1890, No. 47 und ibid. 1891, p. 35.
39. Mathes, Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. LIV, S. 39.
40. R. Pfeiffer, Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. XI, S. 393.
41. Gruber und Wiener, Archiv f. Hygiene, Bd. XV, S. 241.
42. Hueppe, Berliner klin. Wochenschr. 1892, No. 17.
43. Zenthöfer, Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. XVI, S. 362.
44. Hammerl, Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. XVIII, S. 153.
45. Kolle, Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. XVI, S. 329.
46. Sobernheim, Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. XIV, S. 488.
47. Klein, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde, Bd. XIII, S. 429.
48. Sobernheim, Hygienische Rundschau 1894, No, 13.
49. Arloing, Cornevin und Thomas, citiert nach Buchners: Schutzimpfung und andere individuelle Schutzmafsregeln. Aus dem Handbuch der spez. Pathologie und Therapie, Bd. I, S. 120.
50. Salmon und Smith, citiert nach Buchner. Ibid.
51. Charrin, La maladie pyocyanique 1889.
52. Chantemesse et Roux, Annales de l'inssitut Pasteur, Bd. II, 1888, p. 49.
53. Roux, Annales de l'institut Pasteur, Bd. I, 1887, p. 562.
54. Chantemesse et Widal, Annales de l'institut Pasteur, Bd. II, 1888, p. 54.
55. Gamaleia, Annales de l'institut Pasteur Bd. III, 1889, p. 544.
56. Fränkel. Berliner klin. Wochenschr. 1890, No. 49.
57. Behring, Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 50.

58. Wyssokowitsch, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. I, S. 1.
59. Fodór, Archiv f. Hygiene, Bd. IV, S. 129.
60. Fodór, Deutsche med. Wochenschr. 1887, No. 34.
61. Werigo, Annales de l'Institut Pasteur, Bd. VI, p. 478.
62. Nuttall, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. IV, S. 353.
63. Behring, Centralbl. f. klin. Medicin 1888, No. 38.
64. Nissen, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. VI, S. 487.
65. Behring und Nissen, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. VIII, S. 412.
66. Metschnikoff, Annales de l'Instiut Pasteur, Bd. V, p. 465.
67. Buchner, Archiv f. Hygiene, Bd. X, S. 84; ibid. Bd. XVII, p. 113 u. 139. Ausserdem zahlreiche kürzere Mitteilungen im Centralbl. f. Bakteriologie, Fortschritte der Medicin, Hygienische Rundschau, Münchener med., Berliner klin. und Deutsche med. Wochenschr.
68. Lubarsch, Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. VI, 1889, S. 490.
69. Stern, Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. XVIII, 1891, S. 46.
70. Kruse und Pansini, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. XI, S. 369.
71. Hankin, Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. IX, S. 336 u. Bd. XI, S. 722.
72. Bitter, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. XII, S. 628.
73. Hankin, Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. XII, S. 722.
74. Metschnikoff, Annales de l'institut Pasteur, Bd. VII. p. 52.
75. de Christmas, Annales de l'institut Pasteur 1891, p. 487.
76. Kossel, A., Deutsche med. Wochenschr. 1894, S, 146.
77. Lubarsch, Tiermedicinische Vorträge 1892, Heft 11.
78. Lubarsch, Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. XIX, Separatum p. 135.
79. de Christmas, Annales de l'Institut Pasteur 1891, p. 487.
80. Konika, Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. XII, S. 321.
81. Buchner, Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. VIII, S. 65.
82. Buchner, Münchener med. Wochenschr. 1894, No. 37 u. 38.
83. Bouchard, Les microbes pathogènes 1892.
84. Charrin et Roger, Extrait des compt. rend. des séances de la société de biologie 1889.
85. Charrin et Roger, Extrait des compt. rend. des séances de la société de biologie 1892.
86. Roger, Sémaine medicale. (Citiert nach Stern, Centralbl. f allgem. Pathologie und path. Anatomie 1894.)
87. Metschnikoff, Annales de l'Institut Pasteur 1892, Bd. VI. p. 287.
88. Behring, Gesammelte Abhandl. 1893, S. 1.
89. Behring, Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 49.
90. Kitasato, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. X, S. 298 und Behring u. Kitasato, Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 49.
91. Behring, Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 50.
92. Ehrlich, Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 32 u. 44.
93. Behring, Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 52.
94. Behring etc., Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. XII, S. 1, Bd. XIII. S. 407, und Gesammelte Abhandlungen, Blutserumtherapie I u. II, Geschichte der Diphtherie. Thieme 1892, 1893 u. 1894.
95. Behring, Deutsche med. Wochenschr. 1893, No. 17.
96. Kossel, H., Die Behandl. der Diphtherie mit Behrings Heilserum. Berlin, Karger 1895.
97. Behring, Deutsche med. Wochenschr. 1893, No. 48.
98. Buchner, Münchener med. Wochenschr. 1893, No. 24 u. 25.

99. Centanni, Deutsche med. Wochenschr. 1893, No. 44 u. 45.
100. Tizzoni und Cattani, Berliner klin. Wochenschr. 1893, No. 49—52.
101. Roux et Vaillard, Annales de l'Institut Pasteur 1893, p. 78.
102. Vaillard et Rouget, Annales de l'Institut Pasteur 1892, p. 39.
103. Roux, Annales de l'Institut Pasteur 1894, No. 9.
104. Ehrlich, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XII, S. 182.
105. Ehrlich und Hübener, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. XVI, S. 51.
106. Tizzoni und Cattani, Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. IX.
107. Aronson, Berliner klin. Wochenschr. 1893.
108. Ehrlich und Brieger, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten Bd. XIII, S. 336.
109. Brieger und Cohn, Ibd. Bd. XV, p. 439.
110. Reichel, Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. XLII, S. 237.

## I. Umgrenzung der Bezeichnung „Immunität“.

Mit dem Worte »immun« bezeichnen wir im ursprünglichen Wortsinne eine negative Eigenschaft. Dies Wort soll sagen, dass bestimmte Krankheiten bei gewissen Individuen — Menschen, Tieren, gelegentlich auch Pflanzen — nicht vorkommen können. Wir unterscheiden in erster Linie eine angeborene und eine erworbene Immunität. Für die angeborene Immunität wurde früher meistens der Ausdruck »refraktärer Zustand« gebraucht. Als Immunität wurde nur der Zustand bezeichnet, welcher erst nach dem Überstehen gewisser Krankheiten eintritt, dass nämlich der einmal von einer bestimmten Krankheit durchseuchte Organismus zum zweiten Male von derselben Krankheit nicht mehr befallen werden kann.

Es sind hauptsächlich und in erster Reihe die exanthematischen Krankheiten, welche den menschlichen Körper nur einmal befallen, also immunisieren. Ausnahmen kommen jedoch bei allen diesen vor. Andere Infektionskrankheiten, wie Eiterungen, Wundrose, Gonorrhoe etc. immunisieren überhaupt nie. Eine sehr merkwürdige Stellung unter den immunisierenden Krankheiten nimmt die Syphilis ein. In allen Stadien der syphilitischen Erkrankung können spezifische Krankheitsprozesse in der Haut verlaufen. Der syphilitisch Erkrankte aber kann den primären syphilitischen Hautaffekt nicht nochmals erwerben. Dasselbe syphilische Virus, welches gewissermafsen von innen wirkt, haftet also von aussen, auch bei künstlichen Übertragungsversuchen, nicht mehr. Trotzdem also, dass die Krankheit im Körper ungeschwächt ihren Fortgang nimmt, hat der Kranke dennoch eine gewisse Immunität der Haut gegen eine neue Infektion erworben.

Auf verschiedenen Wegen können die Infektionserreger in den Organismus eindringen. Es geschieht dies entweder von der Haut oder vom Respirationstraktus oder vom Darmkanal aus; sehr viel seltener — im allgemeinen — findet eine Invasion von den Harn- und Geschlechtsöffnungen

aus statt. Manche Infektionserreger sind an ganz bestimmte Eingangspforten und an ganz bestimmte Organe gebunden. Cholera- und Typhusbazillen können nur vom Darme aus eine Infektion bewirken. Die Milzbrand-, die Tuberkelbazillen können ebenso gut in dem einen, wie in dem anderen Organsystem ihre erste Ansiedelung nehmen. Aber auch hier treten deutliche Unterschiede zu Tage. Nur in den ersten Lebensmonaten ist die Hauttuberkulose eine schwere, rasch tödliche Erkrankung, wie dies am eklatantesten die bei der rituellen Beschneidung vorgekommenen Infektionen beweisen. In den späteren Kinderjahren ist die Hauttuberkulose, die Skrophulose und der Lupus eine zwar häufige und langdauernde, aber meist auch durchaus ungefährliche Krankheit. In den reiferen und höheren Lebensjahren wird trotz der allgemeinen Verbreitung der Tuberkelbazillen und der damit gesetzten grossen Infektionsgefahr die Hauttuberkulose sehr selten; auf jeden Fall ist sie dann nur eine unbedeutende, meist sogar gleichgiltige Erkrankung (Leichentuberkel). In den mittleren Kinderjahren bevorzugt die Tuberkulose die Knochen und Gelenke. In den Jünglings- und späteren Jahren befällt diese Krankheit am häufigsten die Lungen. In den verschiedenen Lebensaltern zeigen also verschiedene Organe resp. Organsysteme eine verschiedene Immunität gegen die Tuberkelbazillen — häufiger sagt man freilich, sind prädisponiert für die Tuberkelbazillen.

Es ist nur von äusseren Zufälligkeiten abhängig, ob der Milzbrandbazillus in den menschlichen Körper von der Haut, von der Lunge, oder vom Darme aus eindringt. Jedoch bestehen nach der Infektionsstelle gewisse stete Unterschiede in der Empfänglichkeit resp. in der Schwere dieser Krankheit. Sicherlich führt der Darm-Milzbrand am häufigsten zum Tode, den zweiten Rang behauptet die Lungenaffektion, am wenigsten gefährlich ist der Hautkarbunkel. Weisse Mäuse und Meerschweinchen gelten als absolut empfänglich für Milzbrand. Tiere beider Spezies erliegen regelmässig jeder subkutanen Infektion. Gegen Verfütterung der Milzbrandbazillen sind diese beiden Tierspezies aber im höchsten Grade refraktär. Mäuse verenden nur ausnahmsweise nach dieser Infektion; es werden also auch bei dieser Tierspezies individuelle Verschiedenheiten der Empfänglichkeit bestehen. Meerschweinchen können mit sehr grossen Mengen von Milzbrandbazillen und ebenso Sporen gefüttert werden, ohne einzugehen oder auch nur zu erkranken. Es gelingt aber durch Verfütterung die Meerschweinchen mit Milzbrandbazillen tödlich zu infizieren, wenn man ihnen nämlich gleichzeitig mit der Einführung der Milzbrandabzillen nach der von Koch für die Infektion der Meerschweinchen mit Cholerabazillen angegebenen Weise Soda und Opium einflösst, d. h. den Magensaft alkalisiert und die Verdauung alteriert. Die Immunität der Meerschweinchen gegen Darm-Milzbrand ist also nicht absolut, sondern von

Umständen abhängig, welche durch äussere Eingriffe beeinflusst werden können.

Auf der äusseren Haut, in Nase und Mundhöhle, in der Urethra, der Vagina, den Milchdrüsengängen, überhaupt in allen ersten Wegen ganz gesunder Personen vegetieren neben zahlreichen Saprophyten fast stets auch pathogene Bakterien, ohne dass jedoch dieselben den geringsten Einfluss auf den Körperzustand der Betreffenden ausüben. In der Mundhöhle eines ganz gesunden Kindes, das nie vorher an Diphtherie erkrankt war, auch späterhin nicht daran erkrankte, wurden von Loeffler (1) die typischen Diphtheriebazillen gefunden. Dieser Befund war bekanntlich lange Zeit der Anerkennung dieses Bakteriums als Krankheitserregers hinderlich.

Gelegentlich der letzten Choleraepidemie in Deutschland (2) wurden bei ganz gesunden Personen, welche der Choleragefahr ausgesetzt und deshalb choleraverdächtig waren, in Darmentleerungen von ganz gewöhnlichem normalem Aussehen die typischen Cholerabazillen in reichlichster Menge gefunden. Da also in diesen Fällen die Cholerabazillen nicht in spärlicher Menge vorkamen — sie wurden nicht erst durch besondere Verfahren, wie etwa bei Wasseruntersuchungen, nachgewiesen, sondern fanden sich in ebenso reicher Zahl wie in den typischen Erkrankungen — so müssen wir annehmen, dass die eingeführten Cholerabazillen sich im Darme der betreffenden Personen vermehrt hatten. Wie aber konnten diese Bazillen im menschlichen Organismus weiter wuchern, ohne dass auch gleichzeitig das Choleragift von ihnen gebildet und damit die Symptome der Krankheit ausgelöst wurden? Hatten diese Cholerabazillen die Fähigkeit, das spezifische Gift zu bilden, verloren oder waren diese Personen immun? Sicherlich waren diese Cholerabazillen ebenso virulent wie andere. Denn andere Personen, welche der gleichen Infektion ausgesetzt waren, sind an Cholera erkrankt und gestorben. Also müssen wohl diese Personen immun gewesen sein gegen das Choleragift. Woher hatten dieselben aber diese Immunität? Sicherlich war sie nicht erworben. Denn niemals vorher hatten die Betreffenden in Verhältnissen gelebt, welche ihnen die Möglichkeit boten, sich mit Cholera infizieren zu können.

Es ist mit unseren heutigen Kenntnissen von dem Zustandekommen der Cholerainfektion [1]) nicht möglich, eine ausreichende Erklärung für dieses

[1]) R. Pfeiffer (Studien zur Cholera-Ätiologie, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XVI, S. 277) nimmt an, dass die Cholerabazillen im Darme nur dann schädigend wirken, wenn die Epithelien dem Andringen der Cholerabazillen nicht Stand halten können. Ob Pfeiffer wirklich auch annimmt, dass die Epithelien von den Cholerabazillen invadiert werden, d. h. mit mit anderen Worten, dass die Cholerabazillen in das Innere der Darmepithelien eindringen, möchte trotz des Wortlautes bezweifelt werden. — G. Klemperer (Deutsche med. Wochenschr.

Phänomen zu geben, dass Cholerabazillen im Darme sich vermehren können, ohne dass die betreffenden Personen an Cholera erkranken. Etwas dem Ähnliches ist in den Experimenten, welche von Koch (3) zur Erzeugung von Cholera bei Meerschweinchen angestellt wurden, auch vorgekommen. In einem Versuche erhielten vier Meerschweinchen je 5 ccm einer 5 %igen Sodalösung und darauf gleichfalls 5 ccm einer Cholerabouillon. Drei Tiere blieben die nächstfolgenden Tage ganz gesund. Nur eins war schon am folgenden Tage krank. Es zeigte ganz eigentümliche Erscheinungen: es hatte eine lähmungsartige Schwäche der hinteren Extremitäten, stützte sich nicht mehr auf die Hinterfüsse und lag infolge dessen ganz platt auf dem Bauche mit von sich gestreckten Beinen. Die Respiration war schwach und verlangsamt. Der Kopf und die Extremitäten fühlten sich kalt an. Die Herzpulsation war fast gar nicht mehr zu fühlen und das Tier starb, nachdem es sich ein paar Stunden in diesem Zustande befunden hatte. Es wurde unmittelbar nach dem Tode untersucht und es fanden sich die ausgesprochensten choleraartigen Symptome am Darmkanal. Von 19 Tieren, welche in gleicher Weise mit Sodalösung und Cholerabouillon behandelt waren, war nur dies eine an Cholera gestorben. Ausser den für die Cholera der Meerschweinchen charakteristischen Veränderungen am Darmkanal fiel auf, dass die Bauchdecken sehr schlaff und der Uterus stark vergrössert war. Das Tier hatte die Nacht vorher abortiert.

Grawitz (4) wies nach, dass man Hunden und Kaninchen verhältnismäfsig sehr grosse Mengen von Eiterkokken in die Bauchhöhle injizieren kann, ohne dass hierdurch eine Eiterung entsteht. Diese Tiere erscheinen also immun gegen Eiterkokken. Bringt man den Tieren aber gleichzeitig eine Wunde bei, so eröffnet man damit den Bakterien ein Terrain, welches für ihre Vermehrung besonders förderlich und geeignet ist; es entsteht eine Peritonitis.

Bujwid (5) zeigte, dass Staphylokokken in zuckerhaltiger Lösung, Kaninchen, Mäusen, Ratten, subkutan eingespritzt, sehr viel leichter zu einer Eiterung führen, als im Bouillon.

Roux und Yersin (6) haben durch gleichzeitige Impfung von Streptokokken und solchen Diphtheriebazillen, welche ihre Virulenz grösstenteils eingebüsst hatten, dieselben wieder verstärken können.

Der Tetanusbazillus (7) produziert ein sehr starkes Gift, welches schon in ausserordentlich geringer Menge wirksam ist. Impft man eine Maus mit der geringsten Bakterienmenge aus einer Reinkultur, so erkrankt

---

No. 20, 1894) meint, dass die Kommabazillen, welche den Magen passiert haben, sich im Dünndarme vermehren und ihr Gift produzieren, welches von den Epithelien resorbiert wird; das neutrale Nuclein der Darmepithelien töte die Cholerabazillen und verwandele die toxische Wirkung derselben in eine immunisierende.

das Tier sicher an Tetanus und stirbt. Diese Krankheit ist jedoch die Folge einer Intoxikation und nicht einer Infektion. Denn die eingebrachten Bazillen vermehren sich weder an der Impfstelle noch im übrigen Körper, sondern gehen in kürzester Frist zu Grunde; sie sind geschwunden, schon ehe die ersten Krankheitssymptome erscheinen. Impft man dagegen eine Maus nur mit sicher giftfreien Bazillen oder den Sporen derselben, so treten gar keine Krankheitserscheinungen auf; das Tier bleibt vollständig gesund. Die Tetanussporen können in dem Körper einer gesunden Maus, welches Tier für das Tetanusgift im höchsten Grade empfänglich ist, überhaupt nicht auskeimen, also auch kein Gift bilden. Sorgt man aber bei der Impfung dafür, dass gleichzeitig damit auch eine Gewebsirritation stattfindet, oder besser noch impft man daneben ein sonst anscheinend ganz gleichgiltiges Bakterium, wie den Prodigiosus, so stellt sich nunmehr mit Sicherheit der Tetanus ein. Trotzdem also die Maus, (ebenso Meerschweinchen, Kaninchen etc.) im höchsten Grade empfindlich für das Tetanusgift ist, ist dies Tier doch bis zu einem gewissen und zwar recht beträchtlichen Grade immun gegen den Tetanusbazillus selber. Erst unter gewissen Bedingungen, die unabhängig sind vom Infektionserreger, teilweise in Begleitumständen: gleichzeitige Infektion mit anderen Keimen, Gewebsirritation etc., begründen sein können, tritt die Infektion ein.

Dass die Empfänglichkeit oder die Unempfänglichkeit gegenüber bestimmten Infektionskrankheiten von allgemeinen Gesundheits- und Ernährungsverhältnissen abhängig ist, ist als eine allgemeine Thatsache anerkannt. Kaninchen, welche durch schlechte Ernährung oder Blutentziehung hydrämisch (8) gemacht sind, gehen an Staphylokokkeninfektion sehr viel leichter zu Grunde als gesunde Tiere. Weisse Mäuse sind refraktär gegen den Rotzbazillus. Leo (9) machte diese Tiere durch Phloridzin zuckerkrank. Bei den zuckerkranken weissen Mäusen haftet der Rotzbazillus. In Versuchen von Canalis und Morpurgo (10) erwiesen sich hungernde Tauben und Ratten empfänglicher für den Milzbrandbazillus, als Tiere gleicher Herkunft, welche sich in gutem Ernährungszustande befanden. Überträgt man die Krätzmilbe der Schafe auf gesunde und gut genährte Tiere, so haftet sie auf diesen nicht und pflanzt sich nicht fort. Ernährt und pflegt man dagegen die Tiere vorher schlecht, sodass sie schwächer werden, so gelingt die Infektion der Schafmilbe sehr leicht. Die Schafmilbe entwickelt sich auf diesen Tieren weiter, so lange diese schlechten äusseren Lebensverhältnisse andauern; sobald man die Tiere wieder in bessere Verhältnisse bringt, gut nährt und pflegt, geht die Krätze von selber zurück. Das Tier gesundet ohne jedes Zuthun. Sahli (11) bemerkt hierzu, dass Skabiesbläschen, welche einigemale bei ihm

zwischen den Fingern aufschossen, jedesmal spontan ohne jede Behandlung abheilten. Bei der Ausbreitung der Cholera und des Flecktyphus sind soziale Misstände, schlechte Wohnung und ungenügende Ernährung, — die Hauptgeisseln der Armut — die werkthätigsten Hilfsarbeiter.[1])

Ist also auf der einen Seite dasselbe Individuum — Mensch und Tier — zu den verschiedenen Zeiten und je nach den begleitenden Umständen in verschiedenem Grade empfänglich für eine bestimmte Infektionskrankheit, so sind auch auf der anderen Seite die pathogenen Eigenschaften der Krankheitserreger selber zu den verschiedenen Zeiten von sehr grosser Variabilität. Die zum Teil natürliche, zum Teil durch Eingriffe geschaffene Abstufung der Virulenz pathogener Bakterien, ist die Grundlage der heutigen Lehren und Bestrebungen auf dem Gebiete der Immunität. Wie der Qualität, so kann gelegentlich wohl auch der Quantität der Krankheitserreger ein bedeutender Einfluss bei dem Entstehen von Infektionskrankheiten zukommen. Sehr geringe Mengen vollvirulenter Tuberkelbazillen (13) können in die Bauchhöhle von Meerschweinchen eingespritzt werden, ohne dass eine tuberkulöse Erkrankung die Folge ist. Algierische Hämmel zeigen gegenüber der gewöhnlichen, natürlichen und künstlichen Infektion mit Milzbrandbazillen eine hochgradige Widerstandskraft. Nach intravenöser Einspritzung grosser Mengen erkranken sie aber auch an Milzbrand.

Die Frage der Immunität ist ein höchst komplexer Begriff. Auf der einen Seite steht das Individuum, welches je nach Zeit und Umständen auf denselben Reiz in der verschiedensten Weise reagiert, auf der anderen der Infektionserreger, welcher auch in allen seinen Eigenschaften sehr variabler Natur ist. Dazu kommt noch, dass äusere Zufälligkeiten die Möglichkeit einer Infektion verstärken oder verringern können. Das rein zufällige Ereignisse, dass Bestehen einer Immunität vortäuschen können, lehrt das bekannte Beispiel der Gartenkresse (15). »Die gewöhnliche Gartenkresse (Lepidum sativum) wird häufig befallen von einem parasitischen relativ stattlichen Pilz (Cystopus candidus). Sie zeigt infolge hiervon starke Degenerationen, Schwellungen, Verkrümmungen des Stengels, oft auch der Früchte, und an diesen Teilen, sowie auch an den Laubblättern weisse, später verstäubende Flecken und Pusteln, welche von den sporenbildenden Organen des Cystopus gebildet werden und nach welchen die

[1]) Es ist ein grosser Irrtum Behrings (12), die sozialen Misstände als gleichgiltige Faktoren bei der Verbreitung der Seuchen anzusehen. Verbesserung der allgemeinen Wohnungs- und Ernährungsverhältnisse werden gegen Volkskrankheiten mehr leisten, als alle Bestrebungen, neue Impf- oder Heilmittel zu entdecken. Denn im besten Falle leisten letztere doch nur etwas gegen eine einzige Krankheit. Hebung der sozialen Misstände ist aber ein wahres All-Heilmittel.

ganze Erscheinung der weisse Rost der Kresse heisst. Dies sind Krankheitserscheinungen und zwar so auffällige, dass sie jeder mit blossem Auge sofort bemerkt. Nun findet man in einem etwa in der Blütezeit stehenden Kressebeet eine bestimmte Zahl rostiger Pflanzen, zwei oder zwanzig. Sie stehen mitten unter den anderen, hundert oder tausend, und diese sind gesund und pilzfrei und bleiben so, bis die Vegetationszeit zu Ende ist. Das verhält sich so, obgleich der Cystopus in den weissen Rostpusteln unzählige Sporen bildet, die verstäuben, die sofort entwickelungsfähig sind, auch die Bedingungen für ihre erste Weiterentwickelung auf dem Kressebett finden und durch deren Vermittelung die weisse Rostkrankheit eminent ansteckungsfähig ist. Nichtsdestoweniger werden jene hundert oder tausend Pflanzen nicht angesteckt. Alles bis jetzt gesagte ist streng richtig, und wenn man nicht weiter sieht, wird man in den beschriebenen Erscheinungen eine flagranten Fall von individuell verschiedener Prädisposition (oder Immunität. Ref.) erblicken; wenn man vorschnell urteilt, vielleicht auch von krankhafter Prädisposition, denn sie werden ja krank und die anderen nicht. Trotz alledem verhält sich die Sache anders. Jede gesunde Kressepflanze ist für die Angriffe des Cystopus und die durch ihn verursachte Rostkrankheit gleich empfänglich, nur ist die Empfänglichkeit an ein bestimmtes Entwickelungsstadium gebunden und hört ein- für allemal auf, wenn dies vorüber ist. Die keimende Kressepflanze entfaltet nämlich zuerst zwei dreilappige Blättchen, die Keimblätter oder Cotyledonen. Ist sie ein Stück weiter gewachsen und hat mehr Laub gebildet, so welken die Cotyledonen und fallen ab. Es zeigt sich nun, dass die Keime des weissen Rostpilzes in alle .Cotyledonen eindringen und sich hier weiter entwickeln können; und hat dies einmal angefangen, so erstarkt der Pilz bald in dem Gewebe, in welches er gedrungen ist und wächst in und mit der heranwachsenden Pflanze weiter und erzeugt die Krankheit. In sämtlichen übrigen Teilen der Pflanze vermögen die Keime des Cystopus zwar ein Stück einzudringen, ohne aber im Innern erstarken und weiter wachsen zu können. Sind die Cotyledonen abgefallen, so ist die Pflanze daher vor seinen Zerstörungen ein- für allemal geschützt. Jene zwei oder zwanzig Stöcke im Beete sind solche, bei denen der Pilz rechtzeitig die Cotyledonen getroffen hat; hätte er sie an den übrigen tausend auch rechtzeitig getroffen, so wären alle rostig geworden. Sie sind gesund geblieben, weil sie nicht in dem Stadium angesteckt worden sind, in welchem sie ansteckungsfähig, prädisponiert waren.

Bei diesen Beziehungen zwischen Gartenkresse und weissem Rostpilze handelt es sich um relativ einfache Dinge, die sich gewissermafsen unter unseren Augen vollziehen, die wir jederzeit mit unseren einfachen Sinnen wahrnehmen und verfolgen können. Die Vorgänge beim Zustande-

kommen und Ausbleiben einer Infektion entziehen sich unserer direkten Wahrnehmung. Die einzelnen Faktoren, welche dabei in Betracht kommen, können wir uns erst durch komplizierte technische Eingriffe und Verfahren zur Erscheinung bringen. Erst nach Überwindung sehr vieler und grosser Schwierigkeiten werden wir die Gewissheit erlangen, alle diejenigen Faktoren erkannt zu haben, welche bei der Beurteilung dieser Erscheinungen in Betracht kommen. Dass wir bis zum heutigen Tage auf dem Gebiete der Infektionskrankheiten dieses Ziel noch lange nicht erreicht, dass wir im allgemeinen ein verhältnismässig geringes positives Wissen erlangt haben, manche anscheinend gut begründete Thatsache auch in ihrer Bedeutung wohl nur von anzweifelbarem Werte ist, kann kaum bestritten werden.

Die Thatsache der Immunität ist dem medizinischen Denken schon seit uralten Zeiten geläufig. Hypothesen über das Zustandekommen derselben sind jederzeit aufgestellt worden. Eine sichere Basis konnten dieselben aber erst dann erlangen, als unsere Kenntnisse über das Wesen der Infektionskrankheiten und deren Ursachen geklärt und damit auch richtiger wurden. Wenngleich unsere Kenntnisse über Bakterien und sonstige Infektionserreger gerade in den letzten Jahrzehnten sich in ungeahnter Weise vermehrt und vertieft haben, so wollen wir doch nicht vergessen, dass trotz alledem und alledem für eine grosse Reihe von Infektionskrankheiten die Erreger uns vollständig unbekannt geblieben sind. Und das sind gerade diejenigen Krankheiten, welche in erster Linie und hauptsächlich immunisierend wirken. Die Kontagien der exanthematischen Krankheiten, Scharlach, Masern etc., der Pocken, der Syphilis haben sich bis jetzt allen unseren Nachforschungen entzogen. Unsere Vorstellungen über die Pathogenese dieser Krankheiten beruhen auch heute noch zum grössten Teile auf Analogieschlüssen.

In letzter Zeit, mit den Fortschritten der Bakteriologie, sind hauptsachlich zwei allgemeine Theorien zur Erklärung der Immunität aufgestellt und ausgebaut worden. Die erste ist eine exquisit cellulare, von Metschnikoff[1]) aufgestellt und mit Energie verteidigt. Die zweite ist eine humorale, hauptsächlich aufgestellt und vertreten von Fodor, Flügge, Behring, Buchner etc. Diese nimmt an, dass im Blute resp. im zellfreien Teile desselben, im Butserum die entscheidenden Eigentümlichkeiten für das Wachstum resp. den Untergang der Bakterien enthalten sind. Es sind hier, zeitlich und inhaltlich, zwei Auffassungen zu trennen:

---

[1]) Von Ribbert ist gelegentlich eine andere cellulare Hypothese, die Umwallungshypothese, ausgesprochen worden. Doch wurde derselben niemals, auch nicht von ihrem Begründer, eine allgemeine Bedeutung beigemessen; sie sollte nur zur Erklärung einzelner besonderer Fälle dienen.

I. Die Bakterien selber werden durch das Blutserum zerstört (baktericide Wirkung).

II. Das Blutserum immunisierter Tiere zerstört die von den Bakterien gebildeten Gifte (Behring), oder das Blutserum festigt die spezifisch reizbaren Körperzellen gegen die Wirkung der Gifte (Buchner).

Die Phagocytentheorie wird hauptsächlich und auch in diesem Werke von ihrem Schöpfer vertreten; die beiden anderen sind der Gegenstand nachfolgender Auseinandersetzungen.

Bevor wir jedoch in die Erörterung dieser beiden Hypothesen eingehen, ist eine Besprechung der Methoden, Impf- und Heilstoffe künstlich herzustellen und mit diesen Immunität zu erzeugen, durchaus erforderlich.

## II. Darstellung der Verfahren zur künstlichen Gewinnung von Impf- und Heilstoffen.

Es ist unbestritten das hohe Verdienst Pasteurs, die Lehre von der Immunität der experimentellen Forschung zugängig gemacht zu haben, indem es ihm als erstem gelang, in bewusster Arbeit immunisierende Substanzen künstlich herzustellen. Die früher aufgestellten Hypothesen zur Erklärung der Immunisät waren nur zum geringsten Teile gestützt durch experimentelle Arbeiten mit den bekannten Krankheitserregern, sie suchten hauptsächlich ihre Erklärung in Analogieschlüssen. Dies wurde erst anders, als Methoden gefunden wurden, vollvirulente Bakterien künstlich abzuschwächen und mit diesen abgeschwächten Bakterien Schutzimpfungen auszuführen, also Immunität zu erzeugen.

Am 10. Februar 1880 machte Pasteur (16) der Académie de Médecine seine erste Mitteilung über künstliche Abschwächung der Hühnercholeramikroben. Impft man die Bazillen der Hühnercholera aus jugendfrischer Kultur auf ein Huhn, so geht das Tier mit Sicherheit und meist innerhalb eines Zeitraumes von 24 Stunden zu Grunde. Impft man dagegen mit einer älteren Kultur, so erkranken die Tiere zwar unter den gleichen klinischen Symptomen, aber in nicht so heftiger Weise. Nach mehrtägiger, häufig schwerer Krankheit erholen sich die Tiere und gesunden wieder vollständig. Diese Tiere sind nach vollkommen überstandener Krankheit immun geworden: nach Einimpfung einer frischen Kultur, welche nicht vorgeimpfte Tiere sicher tödtet, sterben diese Tiere nicht, vielfach erkranken sie auch nicht mehr. Pasteur war der Ansicht, dass diese Abschwächung der Virulenz durch die Einwirkung des Sauerstoffs auf die Bakterien bewirkt werde. Denn in solchen Kulturkolben, welche durch

Zuschmelzen gegen Luftzutritt geschützt waren, fand diese Abschwächung nicht statt. Pasteur machte auch damals schon die Beobachtung, dass zu einer sicheren und möglichst gefahrlosen Immunisierung ein mehrfaches Impfen mit gradatim abgeschwächten Kulturen förderlich sei. Diese Anschauung wurde zuerst bestritten, weil sie mit den Erfahrungen bei der Schutzimpfung gegen Pocken im Widerspruch steht; späterhin aber erwies sie sich als äusserst fruchtbar und wird jetzt bei allen anderen Schutzimpfungen angewandt.

Die künstlich erzeugte Abschwächung virulenter Hühnercholerabazillen ist die Grundlage geworden für die Bestrebungen auf dem Gebiete der Immunität. Die Erfahrungen, welche Pasteur mit den Hühnercholerabazillen gemacht hatte, übertrug er auf eine, auch im praktischen Leben viel bedeusamere Krankheit, den Milzbrand.[1]) Der Abschwächung der Milzbrandbazillen (17) stellte sich zuerst ein anscheinend unüberwindliches Hindernis entgegen in der Fähigkeit dieser Bakterien, Sporen zu bilden. Denn die Sporen haben die Eigentümlichkeit, die Eigenschaften derjenigen Bakterien, in welchen sie sich gebildet haben, dauernd zu bewahren. Eine Umwandlung vollvirulenter Milzbrandbazillen in eine teilweise oder ganz avirulente Modifikation konnte also nur dann gelingen, wenn die Sporenbildung in den Milzbrandkulturen verhindert wurde. Dieses Ziel wurde in relativ einfacher Weise erreicht. Milzbrandbazillen vermehren sich in Hühnerbouillon bis zu einer Temperatur von 45 ° C., bei höherer hört jedes Wachstum auf. Bei einer Temperatur von 42—43 ° C. vermehren sich die Milzbrandbazillen noch aufs üppigste, ohne jedoch Sporen zu bilden. Milzbrandkulturen, welche einen Monat lang bei so hoher Temperatur gestanden haben, sind nicht mehr übertragungsfähig. Diese Bazillen wachsen nicht mehr, weder auf künstlichem Nährboden, noch im Tierkörper. Unterbricht man jedoch die Züchtungen früher, so erhält man Kulturen, die zwar noch weiter wachsen, auch späterhin wieder Sporen bilden können, jedoch ihre Virulenz teilweise oder ganz verloren haben. Je früher diese Unterbrechung stattfindet, um so virulenter ist die erzielte Modifikation. Nach längerer Einwirkung von 42—43 ° C. entstehen Modifikationen, welche auch für die milzbrandempfänglichsten Tiere, Mäuse und Meerschweinchen, nicht mehr tödtlich sind. Von Koch (18) in einer gemeinschaftlichen Arbeit mit Löffler und Gaffky, wurden die ersten

[1]) Dr. M. Hoefler: Volksmedizin und Aberglaube in Oberbayerns Gegenwart und Vergangenheit S. 165 berichtet folgende für den modernen Bakteriologen recht beachtenswerte Thatsache: Vor circa 60 Jahren gab der Maibauer am Steinbach bei Toelz seinem noch gesunden Almvieh die frische grüne Lunge eines an Milzbrand (Rauschbrand?) gefallenen Rindes zur Verhütung dieser Krankheit und kein Stück ist nimmer gefallen: berichtet der Senner. „Es wird halt so eine Impfung oder wie mans heisst gewesen sein.“

Angaben Pasteurs, die manches für die künstliche Abschwächung wichtige Moment unerörtert liessen, bestätigt und wesentlich erweitert. Zugleich wies Koch nach, dass als abschwächendes Moment die höhere Temperatur und nicht, wie Pasteur zuerst behauptet hatte, der Sauerstoff anzusehen sei. Diese Ansicht Kochs wurde bestätigt durch Experimente Toussaints.

Nach den schönen Erfolgen, welche Pasteur mit der Abschwächung der Hühnercholerabazillen erzielt hatte, versuchte Toussaint (19) als erster ein gleiches für den Milzbrand. Er ging hierbei von einem neuen und ganz und gar eigenartigen Gedankengange aus. Toussaint nahm an, dass das Milzbrandvirus stets durch die Lymphbahnen in den Körper Eingang finde, zunächst in die Drüsen eindringe und erst nach Überwindung des durch diese gesetzten Widerstandes sich weiter im Körper verbreite. Wenn es möglich wäre, die Drüsen undurchgängig zu machen, so könnten die Bazillen nicht weiter vordringen, die Affektion bliebe lokal, das Tier wäre gerettet[1]). Dies suchte er durch eine Schutzimpfung zu erreichen. Um die Milzbrandbazillen aus dem Blute zu entfernen, erwärmte er defibrinirtes Blut während 10 Minuten auf 55 ° C. oder setzte demselben 10 % Karbolsäure zu. 4 junge Hunde und 5 Hämmel wurden von Toussaint in dieser Weise immunisiert. Pasteur, welcher die theoretische Voraussetzung Toussaints für durchaus irrig hielt, nahm seine Versuche auf. Er wies nach, dass auf jeden Fall die von Toussaint vorgeschlagene kurze Erwärmung des Milzbrandblutes während 10 Minuten auf 55 ° C. ein sehr unsicheres Verfahren zur Erzielung von immunisierenden Flüssigkeiten sei. Nicht immer gelänge es, auf diesem Wege die richtigen Vaccins zu erhalten. Bald seien die Milzbrandbazillen vollständig getödtet, dann seien die Einspritzungen ohne jeden immunisierenden Erfolg, bald seien dieselben vollständig unverändert und ebenso virulent wie vor der Erwärmung.

Chauveau (20) hat das von Toussaint angewandte Prinzip der Erwärmung des Blutes in methodischer Weise weiter bearbeitet und konstatiert, dass man zur sicheren Erzielung eines konstanten Immunisierungsgrades vor allem dafür sorgen müsse, dass das Blut in allen seinen Teilen gleichmässig erwärmt werde. Er wies nach, dass bei allen Temperaturen zwischen 42 und 55 ° C. eine Abschwächung der Bazillen zu Stande käme, dass je höher die Temperatur sei, um so kürzer dieselbe einzuwirken brauche, dass aber bei nur kurzer Einwirkung höherer Temperaturen die so erhaltenen Vaccins durchaus nicht beständig seien, sondern die ent-

[1]) Im vorigen Jahre ist in einer Streitschrift gegen das Diptherieheilserum eine der Toussaint'schen sehr ähnliche Hypothese von Schleich ausgesprochen worden. Diesmal mit noch viel schwächeren experimentellen Beweisen.

schiedenste Neigung hätten, zur ursprünglichen Virulenz zurückzukehren. Ist also das Toussaint'sche Verfahren praktisch unbrauchbar gewesen, war der Gedankengang, von dem Toussaint ausging, auch nicht richtig, so hat es doch seine grosse Bedeutung für die Weiterentwickelung der Immunisierungsmethoden gehabt und hat sich späterhin in weiterer Vertiefung als äusserst fruchtbar erwiesen. Denn Toussaint ist der erste gewesen, welcher durch Zusatz von Chemikalien (10 % Karbolsäure) eine Abschwächung vollvirulenter Bakterien erzielt hat, wie er auch als erster den Gedanken verfolgt hat, durch Einspritzen bakterienfreier[1]) Flüssigkeiten, welche aber noch die Umsetzungsprodukte der Bakterien enthielten, Impfschutz zu verleihen.

In gleicher Weise wie durch höhere Temperaturen lässt sich auch durch andere physikalische und chemische Einflüsse die Virulenz die Bakterien vermindern. Duclaux (21) wies nach, dass das Sonnenlicht bei längerer Einwirkung pathogene Bakterien abtötet, vorher sie aber abschwächt. Paul Bert (21) zeigte, dass in comprimirtem Sauerstoff Bakterien sehr rasch absterben; Chauveau (20) stellte vermittelst comprimirter Luft Milzbrandvaccins dar. Nach Toussaint haben in erster Linie Chamberland und Roux (21) den Einfluss bestimmter Chemikalien auf das Wachstum der Milzbrandbazillen in Nährflüssigkeiten genauer geprüft. Bei einem Zusatz von 1 Teil Karbolsäure zu 500 Teilen, oder 1 Teil doppelchromsaurem Kali zu 1700 Teilen Nährbouillon wachsen die Milzbrandbazillen überhaupt nicht mehr. Bei einem geringeren Zusatze $^1/_{600}$ oder $^1/_{2000}$ doppelchromsaures Kali wachsen die Milzbrandbazillen noch ganz vorzüglich, aber sie erleiden Einbusse an Virulenz und können jetzt als Vaccins dienen.

Bei der künstlichen Abschwächung der Milzbrandbazillen hatte schon Pasteur, hauptsächlich aber Koch (18) erkannt, dass die Virulenz eines und derselben Bakteriums sehr verschiedenwertig erscheint, bemessen gegenüber verschiedenen Tierspecies. Eine Milzbrandcultur, die kürzere Zeit bei einer Temperatur von über 42 ° C. gewachsen ist, tötet Kaninchen nicht mehr, wohl aber noch Mäuse und Meerschweinchen. Bleibt dieselbe noch längere Zeit derselben Temperatur ausgesetzt, so verliert sie auch diesen Grad der Virulenz gegenüber älteren Meerschweinchen; sie tötet dann nur noch jüngere Tiere. Überträgt man solche kaum noch virulente Milzbrandbazillen auf ganz junge, eintägige Meerschweinchen, so gelingt es allmählich die Virulenz derselben zu erhöhen. In den ersten Übertragungen ist die Krankheitsdauer eine lange, dann nimmt sie ab, späterhin infizieren diese Bazillen auch ältere Tiere, durch fortgesetzte Passagen werden zuletzt wieder vollvirulente Kulturen herangezüchtet. Die Virulenz eines Bakteriums

[1]) Bei 55 ° C. werden die Milzbrandbazillen innerhalb einer Stunde zerstört.

ist also durchaus nichts festes, starres, sondern im höhsten Grade wandelbar. La virulence est en pérpetuel devenir (21).[1])

Im Jahre 1883 wies Pasteur (23) nach, dass die Bazillen des Schweinerotlaufes durch Übertragung auf Tauben in ihrer Virlulenz gesteigert, durch solche auf Kaninchen gemindert werden können. Solche Schweinerotlaufbazillen, deren Virulenz im Körper des Kaninchens Einbusse erlitten hat, sind dann geeignet zur Schutzimpfung der Schweine.

In der weiteren Verfolgung dieses Prinzips hat Pasteur (24) in gemeinschaftlichen Arbeiten mit Chamberland und Roux die grössten Erfolge erzielt mit der gesicherten Begründung eines Schutzverfahrens gegen die Hundswut. In dem der Hundswut erlegenen Individuum, sei es Tier oder Mensch, ist das Gift der Lyssa — der Krankheitserreger selber, ist noch immer unbekannt, trotz vieler schon vor Jahren gemachten Behauptungen, dass der mikroskopische Nachweis in den Organen und die Züchtung auf künstlichem Nährboden gelungen sei — hauptsächlich in der Medulla oblongata concentriert. Durch subdurale Einspritzung der in Bouillon verriebenen Medulla oblongata eines an Rabies eingegangenen Tieres auf ein anderes empfängliches Tier — Hund, Meerschweinchen, Kaninchen Affe etc. — gelingt es mit absoluter Sicherheit, diese Krankheit wieder hervorzurufen. Durch Übertragungen von Affen zu Affen kommt eine Abschwächung des Krankheitsbildes zu Stande, d. h. die Inkubations- und die Krankheitsdauer wird von Tier zu Tier länger. Umgekehrt bei Übertragung von Kaninchen auf Kaninchen wird die Virulenz verstärkt d. h. Inkubation und Krankheit werden immer kürzer. Durch Verimpfen eines abgeschwächten Virus vom Affen auf Hunde hatte Pasteur gehofft, die letzteren gegen die Hundswut schützen zu können. Dies Verfahren war jedoch unvollkommen und wurde bald mit einem besseren vertauscht.

Bei der ersten Übertragung des Wutgiftes eines an gewöhnlicher sogenannter Strassenwut erlegenen Hundes auf ein Kaninchen dauert die Krankheit für gewöhnlich etwa 3 Wochen. Bei den nächstfolgenden Übertragungen von Kaninchen auf Kaninchen nimmt die Inkubation und Krankheitsdauer zuerst sehr rasch ab; dann verlangsamt sich diese Abnahme der Krankheitsdauer, resp. Zunahme der Virulenz, sie bleibt aber stets deutlich erkennbar. Bei ungefähr der 100ten Passage beträgt die

[1]) Dieses Prinzip, dass im Tierkörper die Virulenz von Infektionserregern verstärkt oder geschwächt werden kann, ist sicherlich das am längsten erkannte, das erste, welches mit Vorteil zu Schutzimpfungen praktisch verwandt worden. Dass die Vaccine eine im Körper der Kuh abgeschwächte Modifikation des Pockenkontagiums ist, hat Thiele in Kasan (22) schon im Jahre 1839 durch Experimente bewiesen.

Krankheitsdauer 7—9 Tage. Pasteur nahm an[1]), dass durch fortgesetzte Passagen eine weitere Zunahme der Virulenz darüber hinaus nicht mehr stattfinde und hat demgemäss diesen Virulenzgrad als »virus fixe« bezeichnet.

Impft man Kaninchen mit der Emulsion von der Medulla oblongata eines an virus fixe eingegangenen Kaninchens, nachdem diese Medulla oblongata eine Zeitlang in reiner trockener Luft bei 23—25° C. getrocknet, so verlangsamt sich nunmehr die Krankheitsdauer wieder und zwar um so mehr, je längere Zeit die Medulla getrocknet hat. Das 14 Tage getrocknete Mark enthält das schwächste, das 1 Tag getrocknete das stärkste Gift. Durch mehrfach wiederholte subkutane Injektionen zuerst des ganz abgeschwächten 14tägigen, darauf solchen gradatim stärkeren Giftes konnte Pasteur Hunde gegen die Wut schutzimpfen, und zwar sowohl gegen die durch die Bisse wutkranker Hunde, als auch gegen die durch künstliche — subkutane, subdurale und intraokulare — Übertragung hervorgerufene.

Die grosse Bedeutung der Arbeiten Pasteurs über die Hundswut liegt weiterhin noch darin, dass die so dargestellten Mittel nicht nur als Impfstoffe, sondern auch als Heilmittel Verwendung finden bei Menschen, welche von wutkranken oder wutverdächtigen Hunden gebissen sind. Wie Pasteur der erste war, welcher im Laboratorium aus vollvirulenten Kulturen Schutzstoffe gegen die betreffenden Krankheiten dargestellt hat, fand er auch den Übergang von den bakteritischen Schutzmitteln zu den Heilmitteln.

Pasteur war wohl zu Anfang der Meinung, dass bei diesem langsamen Austrocknen der Medulla oblongata eine Abschwächung des darin enthaltenen Giftes zustande komme. Späterhin modifizierte er seine Ansicht. In einem »lettre à Mr. Duclaux« spricht sich Pasteur (25) dahin aus, dass durch das Austrocknen nicht eine qualitative Veränderung, eine Abschwächung, sondern eine quantitative, eine Verminderung der Virulenzmenge gesetzt würde. Denn impft man von einem Kaninchen, welches mit getrocknetem virus fixe nach längerer Krankheitsdauer gestorben ist, ein neues Tier, so stirbt letzteres wiederum innerhalb der Zeit von 7 Tagen, also der für das frische virus fixe giltigen Krankheitsdauer.

»Auf Grund der Voraussetzung, dass bei den Pasteur'schen Trocknungen in dem trocknenden Marke nicht die Virulenz, sondern die Menge des Virus gemindert werde,« machte Hoegyes (26) Versuche mit Dilutionen von frischem fixem Virus, und zwar so, dass er mit stark verdünnter Lösung begann und successive zu stärkeren Lösungen überging.

---

[1]) Hoegyes hat bei kleinen ungarischen Kaninchen eine weitere Virulenzverstärkung beobachtet.

Die Dilutionen stellte er so dar, dass er von dem Boden des IV. Gehirnventrikels eines an virus fixe eingegangenen Kaninchens ein Teil herausnahm, abwog und so verdünnte, dass ein Teil Mark 10, 100, 200, 250, 500, 1000, 5000 und 10000 Teilen Flüssigkeit entsprach. Die 10000fache Verdünnung tötete das Kaninchen nicht mehr sicher und nur mit verlangsamter Inkubation. Die stärkeren Verdünnungen bis zur 250fachen töteten Kaninchen mit immer geringerer Inkubation. Die 200, 100 und 10fachen Verdünnungen wirkten beinahe ebenso stark wie die ganz dicken Emulsionen. Durch die successive Injektion dieser Dilutionen konnte Hoegyes (ohne die geringste Gefahr) eine grosse Menge Virus einimpfen und erhielt weit bessere Resultate als mit Impfungen des nach Pasteurscher Methode eingetrockneten Rückenmarkes. Hoegyes ist also der erste[1]) gewesen, der zu Schutzimpfungen stark verdünnte Dilutionen der vollvirulenten Giftstoffe[2]) an Stelle der künstlich abgeschwächten verwandt hatte.

Bei den bisher betrachteten Immunisirungsmethoden dienen als immunisierende Substanzen die in ihrer Virulenz abgeschwächten oder an Zahl geminderten Infektionsträger selber. Bei den nun folgenden fehlen diese und an ihre Stelle treten die von den Bakterien gebildeten Umsetzungsprodukte. Hier tritt uns zuerst die Frage entgegen, in welcher Weise üben die pathogenen Bakterien ihren schädigenden Einfluss auf ihren Wirt aus? Man hat meistens drei verschiedene Arten ihres Wirkens angenommen. Erstens: die Bakterien wirken rein mechanisch. Sie nisten sich in solchen Mengen in den Gefässen, in den Blut- und Lymphgefässen ein, dass sie dadurch die Zirkulation stören. Diese Ansicht ist heute vollständig verlassen. Denn sie stimmt auch in keinem einzigen Falle mit den thatsächlichen Befunden überein. Zweitens: die Bakterien entziehen den Geweben die Nährstoffe, insbesondere den Sauerstoff. Diese Anschauung geht gleichfalls von der Vorstellung aus, dass die Bakterien bei allen Infektionskrankheiten in grosser Menge durch den Körper verbreitet seien; was, wie gesagt, in diesem Mafse niemals der Fall ist. Wenn ja auch a priori die Möglichkeit der Nahrungs- und Sauerstoffberaubung der Gewebszellen durch die Bakterien zugegeben werden muss, so kann sie, den thatsächlichen Befunden entsprechend, doch nur in geringem Mafse stattfinden. Durch positive Nachweise ist diese Anschauung auch nicht gestützt. Drittens: die Bakterien produzieren giftige Substanzen, welche

---

[1]) Charrin (La maladie pyocyanique p. 85) gibt an, durch subkutane Injektionen stark verdünnter virulenter Kulturen des Bacillus pyocyaneus Kaninchen immunisiert zu haben.

[2]) Da in diesem Falle die Weiterimpfung stets von einem Tier auf ein anderes geschieht, so müssen wir annehmen, dass es sich hier auch um Übertragung der lebenden und fortpflanzungsfähigen Infektionserreger und nicht chemischer Produkte handelt.

das Zellleben ihres Wirtes schädigen. Diese Anschauung hat jetzt das grösste Ansehen. Die krankmachende Wirkung der Bakterien wird fast ausschliesslich als eine Vergiftung durch dieselben aufgefasst. Die von den Bakterien gebildeten Gifte können lokal wirken (Nekrose); sie können in die Blutbahn aufgenommen und so durch den ganzen Körper verbreitet werden. Auch in diesem Falle müssen wir zwei Möglichkeiten ihres Wirkens unterscheiden: 1. Die Gifte wirken allgemein, indem sie alle oder doch fast alle Organe des Körpers alterieren (Cholera); 2. sie wirken hauptsächlich auf besondere Organe resp. Organsysteme (Tetanus).

Die Darstellung dieser Bakteriengifte, ihr Nachweis in Kulturen und im erkrankten Körper, ihre chemischen Beziehungen und Verwandtschaften zu anderen erkannten Giften haben Chemiker und Mediziner vielfach beschäftigt. Ohne in die Details dieser Frage eingehen zu wollen, sei es hier doch gestattet, den Entwickelungsgang (27) der Lehre von den Bakteriengiften in aller Kürze wiederzugeben.

Panum hat zuerst (1856) in abgestorbenen organischen Substanzen die Existenz chemischer Gifte nachgewiesen. Aus faulender Hefe stellten Schmiedeberg und Bergmann ein krystallinisches alkaloidartiges Gift dar (1868). In faulenden Kadavern fand Selmi eine Reihe von giftigen Alkaloiden, welche in ihrem toxischen Effekte und in ihrem chemischen Aufbau sehr viele Ähnlichkeit mit bekannten giftigen Pflanzenalkaloiden besitzen und gab ihnen den Namen Ptomaine (1870). Unsere Kenntnis von den Ptomainen ist weiterhin am meisten bereichert worden durch Brieger (28). Auch er hat, wie seine Vorgänger, seine Ptomaine zuerst dargestellt aus bakteriologisch nicht genau definierten Fäulnisprodukten, dann aber auch aus Reinkulturen alkaloidartige Gifte gewonnen, welche er als Bakterienprodukte ansah. Die von Brieger angewandten Methoden und seine Anschauungen fanden vielen Anklang. Bald schien für die verschiedensten bekannten pathogenen Bakterien auch der Nachweis eines wohl charakterisierten Ptomaines gelungen. Die Brieger'schen Methoden zur Darstellung der Alkaloide leiden jedoch an dem Nachteile, dass sie zur künstlichen Bildung von Ptomainen — auch aus nichtgiftigen Substanzen — Veranlassung geben. Ausserdem waren die gefundenen Ptomaine chemisch, aber nicht toxisch genügend charakteristische Gebilde. Im Jahre 1888 teilten Roux und Yersin (29) mit, dass Diphtheriekulturen, welche durch Chamberland-Filter durchgegangen und so von allen Bakterien befreit waren, Meerschweinchen und auch Kaninchen unter den gleichen klinischen Erscheinungen und mit den gleichen pathologischen Veränderungen sterben machten, wie auch die Diphtheriebazillen selber. Aus solchen filtrierten Kulturen gewannen sie einen eiweissartigen Körper, welcher dieselbe giftige Wirkung ausübte wie die Filtrate. Wegen gewisser Beziehungen zur

Wärme, zum Alkohol etc., verglichen sie diesen giftigen Körper mit Enzymen. In weiterem Umfange unterzogen Brieger und Fraenkel (30) diese Angaben einer Nachprüfung. Auch sie fanden in Diphtheriekulturen, welche reichlich mit Rinderserum versetzt waren, einen eiweissartigen, giftigen Körper, welchen sie als unmittelbaren Abkömmling der ursprünglichen Eiweisskörper, erzeugt durch die Thätigkeit der Diphtheriebazillen, ansahen. Dieser giftige Eiweisskörper fand sich reichlich in den stark giftigen Kulturen, in den nicht giftigen Kulturen dagegen nicht; an seiner Stelle wurde in letzteren ein anderer nicht giftiger Eiweisskörper nachgewiesen. In gleicher Weise fanden Brieger und Fraenkel in den Bouillon- resp. Blutserumbouillon-Kulturen der Typhus- und Tetanusbazillen, der Cholerabakterien, des Staphylococcus aureus, sowie auch in wässerigen Auszügen aus den inneren Organen von an Milzbrand eingegangenen Tieren eiweissartige Stoffe, welche stark giftige Eigenschaften für Tiere an den Tag legten. Sie nannten dieselben deshalb Toxalbumine. Im nächstfolgenden Jahre berichteten Wassermann und Proskauer (31) über weitere chemische Untersuchungen des Diphtheriegiftes. Sie glaubten zwar die Angaben Briegers und Fraenkels vollkommen bestätigen zu können, wiesen aber darauf hin, dass die bis dahin aus Bakterienkulturen dargestellten Eiweisskörper noch nicht im chemischen Sinne als ganz reine Körper angesehen werden dürfen. In dem von ihren Vorgängern dargestellten Toxalbumine der Diphtheriebazillen sei nur ein kleiner Teil des diphtheritischen Virus unzersetzt erhalten und dieser sei vielleicht der Hauptsache nach mit Albumosen, die aus der Bouillon herrühren, stark verunreinigt. Dass das eigentlich reine Diphtheriegift ein Eiweisskörper sei, ist möglich, aber noch nicht bewiesen. Ein grosser Fortschritt in dieser Frage wurde erzielt, als Guinochet (32) nachwies, dass Diphtheriebazillen auch in eiweissfreien Nährlösungen wachsen und darin die toxisch gleichwertigen Gifte bilden können. Als solcher Nährboden diente Guinochet alkalisch gemachter Urin. In diesen Kulturen gelang es Guinochet, Eiweisskörper auch mit den empfindlichsten Methoden nicht nachzuweisen. Trotzdem sprach er ein Urteil darüber nicht aus, ob das Diphtheriegift ein Eiweisskörper sei oder nicht; denn »en l'etat actuel de la science, nos connaissances sur les matières albuminoides sont si superficielles, que nous ne savons même pas caracteriser d'une façon précise des matières albuminoides dont on peut se procurer des kilogrammes«.

Auf anderen künstlichen Nährböden, ohne Zusatz von Eiweisskörpern, vermochte Guinochet nicht, Diphtherie oder sonstige pathogene Bakterien zu züchten. Dies ermöglichte erst Ouchinsky (33), welchem zuerst auf einem aus reinen Chemikalien zusammengesetzten Nährboden Cholera- und Diphtheriebazillen wuchsen. Diese Kulturen gaben, nachdem sie im Vakuum

auf $^1/_3$—$^1/_4$ ihres ursprünglichen Volumens eingedampft waren, die typischen Eiweissreaktionen. Hieraus schliesst Ouchinsky, dass den Diphtherie- und Cholerabazillen die Eigenschaft zukomme, aus einfachen chemischen Gebilden Eiweisskörper aufzubauen. Brieger und Cohn (34) züchteten Tetanusbazillen auf eiweisshaltigem Nährboden, gewannen das Tetanusgift aus demselben, reinigten dasselbe von allen Eiweisskörpern und bestimmten, dass diese Substanz, von der in der Regel 0,0000001 g Mäuse unter den Erscheinungen des Tetanus tötete, sicherlich kein Eiweisskörper sei. Auf einem Nährboden, der aus 5 g Kochsalz, 2 g Kaliumbiphosphat, 6 g Ammoniumlaktikum und 4 g asparaginsaurem Natron in 1 Liter destillierten Wassers bestand, konnte Fraenkel (35) eine grosse Zahl pathogener und nicht pathogener Bakterien züchten. An Stelle des asparaginsauren Natrons konnte auch das käufliche Asparagin, an Stelle des Kaliumbiphosphat das neutrale Natriumphosphat Verwendung finden. Nach Zusatz von 3—4 % Glycerin gediehen auch die Tuberkelbazillen auf diesem Nährboden aufs üppigste. Tetanusbazillen jedoch wuchsen gar nicht, Diphtheriebazillen nur kümmerlich auf diesen Kulturen. Aus den auf diesem Nährboden gewachsenen Tuberkel- resp. Rotzbazillen stellte Fraenkel ein typisches Tuberkulin resp. Mallein dar. Die Versuche Kühnes einen Nährboden für Tuberkelbazillen aufzubauen, welcher ausschliesslich aus bekannten chemischen Körpern besteht, haben Proskauer und Beck (36) weitergeführt. Nach ausserordentlich vielen Versuchen stellte sich als einfachste Mischung eine Flüssigkeit heraus, welche zusammengesetzt ist aus 0,35 g % Ammoniumkarbonat (käuflich), 0,15 % primärem Kaliumbiphosphat, 0,25 % Magnesiumsulfat und 1,5 % Glycerin. Auf dieser Flüssigkeit war in den ersten 4 Wochen ein Wachstum der Tuberkelbazillen kaum zu bemerken. Nach 6 Wochen hatte sich das Impfmaterial wohl nach der Dicke, nicht aber nach der Breite ausgedehnt. Kurz darauf war die ganze Oberfläche mit einer Haut überwachsen. Aus diesem Fortgange des Wachstums vermuten Proskauer und Beck, dass das käufliche Ammoniumkarbonat, welches aus primärem kohlensaurem Ammonium und carbaminsaurem Ammonium besteht, zuerst einen schädigenden Einfluss ausgeübt habe. Sie hoffen, diese einfachste Kulturflüssigkeit noch verbessern zu können.

Diese letzten Arbeiten haben die Angaben von Ouchinsky nicht bestätigen können, sie haben aber ausser anderen auch die allgemein hochbedeutsame Thatsache ergeben, dass die Tuberkelbazillen, welche früher allgemein als sehr anspruchsvoll in ihren Anforderungen an die Nährstoffe angesehen worden, auf einem Nährboden wachsen können, der aus den einfachsten chemischen Substanzen zusammengesetzt ist, und dass diese Tuberkelbazillen sich in nichts von den auf zusammengesetzten eiweissreichen Nährstoffen gewachsenen unterscheiden.

Neben den Zersetzungsstoffen, welche als Produkte der Thätigkeit der Bakterienzelle anzusehen sind, vermögen auch die Bestandteile des Bakterienkörpers die Albuminate der Bakterienzelle selber schädigende Wirkung auszuüben. Buchner (39) züchtete den Friedlaender'schen Pneumoniebazillus auf Kartoffeln während 7 Tagen bei einer Temperatur von 14—18° C. Mit möglichster Vermeidung der Mitnahme von Partikelchen vom Nährboden wurde die Kultur abgekratzt und in physiologischer Kochsalzlösung zu einer milchartigen Flüssigkeit verrieben. Diese Emulsion wurde in einem Rundkolben mit Rückflusskühler $1^1/_2$ Stunden lang in lebhaftem Kochen erhalten, dann blieb sie in dem verschlossenen Kolben 14 Tage stehen. Die Bakterien setzen sich hierbei zu Boden und die überstehende Flüssigkeit kann vollkommen klar von denselben abgegossen werden. Von beiden Partieen, von dem dicken Bakterienbodensatz und von der klaren Flüssigkeit wurden gleiche Mengen einem Kaninchen subkutan injiciert. Der Erfolg war: Während die klare Lösung keine Spur von Eiter gab, erzeugte der Bakterienbodensatz starke aseptische Eiterinfiltration im subkutanen Gewebe binnen 48 Stunden. In gleicher Weise wurden noch 17 andere Bakterienarten untersucht und nachgewiesen, dass in den Bakterienzellen derselben pyogene Stoffe enthalten seien. Weiterhin gelang es Buchner, zuerst durch Digestion mit verdünnter Kalilauge, später durch scharfes Trocknen und nachfolgendes 36stündiges (24stündiges Roemer) Auskochen der vom festen Nährboden abgestreiften Bakterienmassen die Proteine aus den Bakterienzellen auszuziehen und mit diesen Flüssigkeiten die gleichen Reaktionen im Tierkörper zu erzielen. Sämtliche Bakterienproteine wirken anlockend auf Leukocyten (positiv chemotaktisch). Gleiche positiv chemotaktische Eigenschaften wie die alkalischen Bakterienproteine zeigen auch alle Alkalialbuminate aus dem Tier- wie Pflanzenreiche.

Diese Alkalialbuminate der Bakterienzelle können nach Buchners Ansicht in den meisten Fällen im Körper erst nach dem Absterben der Bakterien, ausnahmsweise wohl auch schon während des Absterbens der Bakterienzelle wirksam werden, indem sie dann erst durch die Körpersäfte ausgelaugt werden. Sie unterscheiden sich hierdurch wesentlich von den giftigen Zersetzungsprodukten der Bakterien, welche durch die Lebensthätigkeit derselben und zum Teil auch aus dem Substrate des Nährbodens gebildet werden.

Von den Proteinen der pathogenen Bakterien sind zwei verschiedene in hervorragendstem Maſse der Gegenstand zahlreicher Untersuchungen gewesen. Das eine ist Kochs Tuberkulin. Kurz nach Kochs erster Veröffentlichung über das Tuberkulin sprach Buchner (38) die Vermutung aus, dass dasselbe das Protein des Tuberkelbazillus sei. Eine Vermutung, die durch den Fortschritt unserer Kenntnisse über das Tuberkulin vollauf

bestätigt wurde. Weiterhin nämlich hat sich herausgestellt, dass dem Tuberkulin spezifische Eigenschaften in dem zuerst angenommenen Sinne und Grade nicht zukommen. Fürs erste wirkt dasselbe nicht allein auf das spezifische Tuberkelgewebe, sondern im gleichen Sinne auch bei Lepra und Aktinomyces. Zum weiteren werden bei tuberkulösen Meerschweinchen genau die gleichen Wirkungen, welche von Koch als für das Tuberkulin spezifische Reaktionen angesehen werden, auch durch Injektion anderer Bakterienproteinen erreicht (Bacillus pyocyaneus Roemer, Pneumonie- und Prodigiosusbazillus Buchner). Letzthin wies Mathes (39) nach, dass auch Albumosen nicht bakterischen Ursprunges qualitativ dieselbe Wirkung auf tuberkulöse Meerschweinchen ausüben, wie das Tuberkulin.

R. Pfeiffer (40) hat gefunden, dass abgetötete Bakterien aus frischen Cholerakulturen nach intraperitonealer Einspritzung Meerschweinchen unter denselben klinischen Erscheinungen krank machen und mit den gleichen anatomischen Veränderungen töten, wie die lebenden. Er hat gleichfalls gefunden, dass lebende Cholerabazillen in geringer Menge, aber ausreichend, um Meerschweinchen sicher zu töten (dosis letalis minima) intraperitoneal eingespritzt, trotzdem sie den Tod der Tiere herbeiführen, dennoch in dem Körper derselben zu Grunde gehen. Er nimmt deswegen an, dass im Organismus der normalen Meerschweinchen Eigenschaften vorgebildet sind, welche die Cholerabazillen bis zu einer gewissen Grenze zu vernichten imstande sind, dass nach dem Absterben dieser Bakterien giftige Substanzen aus dem Körper derselben frei werden, welche dann erst auf die Tiere schädigend einwirken. Er fasst deswegen die bei Meerschweinchen durch intraperitoneale Injektion hervorgerufene Krankheit als einen Intoxikationsprozess auf. Die Chlolerabazillen in der Kultur tötete Pfeiffer durch Zusatz von Thymol oder Chloroform. Das Protein der Cholerabazillen unterscheidet sich nach Pfeiffer im wesentlichen von den Buchner'schen Proteinen durch eine leichtere Zersetzbarkeit, insbesondere infolge Hitzewirkung. Im Gegensatze zu Pfeiffers Behauptungen geben Gruber und Wiener (41) an, dass die intraperitoneal verimpften lebenden Bakterien sich energisch vermehren; sie halten deswegen diese Krankheit für einen Infektionsprozess. Hueppe (42) fasst die Erkrankung, welche bei Meerschweinchen nach intraperitonealer Injektion abgetöteter Cholerabakterien entsteht, durchaus nicht als eine spezifische auf, sondern analogisiert, dieselbe mit ähnlichen Prozessen, welche er durch Injektion proteolytischer Enzyme hervorrufen konnte.

Es gibt sicherlich keine zweite Bakterienkrankheit, bei der die Studien der letzten Jahre weniger sicheren Aufschluss gebracht haben, wie die über die Pathogenese der Cholera. Vielleicht möchte mancher sogar behaupten, dass alle diese Arbeiten die Frage nur verwirrt haben. Denn nicht unberufene, sondern die berufensten Bakterienforscher haben die entgegen-

gesetztesten Ansichten über die Cholerakrankheit ausgesprochen; aber noch schlimmer auch die thatsächlichen Befunde, welche von verschiedenen Seiten beobachtet worden sind, widersprechen sich auf schroffste.

Zenthöfer (43), der unter Pfeiffers Leitung arbeitete, hat nur dann Schwefelwasserstoff in grösseren Mengen im Eiinhalte nachgewiesen, wo bei genauerer Untersuchung die Gegenwart fremder verunreinigender Bakterienarten die Zahl der regelmässig sehr spärlichen Cholerabazillen oft gewaltig überragte. Hammerl (44), ein Schüler Fraenkels, kultivierte verschiedene Sorten von Cholerabazillen in Eiern und fand zwar nicht bei allen, so doch bei vielen Schwefelwasserstoffbildung, auch bei einer ihm von R. Pfeiffer überlassenen Cholerarasse, ohne jedoch in diesen Eikulturen fremde anaërobe oder aërobe Bakterien konstatieren zu können. Kolle (45) will nach intraperitonealer Injektion die Cholerabazillen nur in Ausnahmefällen und auch dann nur in geringen Mengen im Darme gefunden haben; er erklärt dies Vorkommen für eine sekundäre Erscheinung. Sobernheim (46), ebenso wie vor ihm Cunningham, Hueppe, Lustig, Vincenzi etc., fand sie bei gleichem Infektionsmodus sehr viel häufiger und gelegentlich auch in grossen Mengen im Darme. R. Pfeiffer hält die Immunität, welche er bei Meerschweinchen durch die Injektion abgetöteter Cholerabazillen oder des Blutserums immunisierter Tiere erzielt, für eine spezifische. Klein (47) dagegen immunisierte Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Applikation der Cholerabazillen, indem er in gleicher Weise wie Pfeiffer die Cholerabazillen, Spirillum Finkler, Bacillus coli, Bacillus prodigiosus, Proteus vulgaris oder Bacillus typhosus verwandte. Sobernheim (48) bestätigte diese Angaben vollkommen. Klein, Sobernheim und Fraenkel halten deswegen die durch intraperitoneale Injektion erzeugte Immunität der Meerschweinchen nicht für eine spezifische, sondern für eine allgemeine, sie bezeichnen dieselbe als eine Proteinimmunität. Selbst wer geneigt wäre, R. Pfeiffer in allen Punkten beizustimmen, wo seine Angaben sich mit denen anderer Autoren in sachlichem Widerspruche befinden, könnte immerhin gegen den spezifischen Charakter der nach Pfeiffers Methode erzielten Choleraimmunität der Meerschweinchen noch einen Widerspruch erheben. Diese Immunität schützt die Meerschweinchen nämlich blos gegen die ins Peritoneum eingespritzten Cholerabazillen, also gegen die Peritonitis cholerica, niemals aber gegen die Infektion per os. Die Anschauung, dass die Cholera des Menschen im wesentlichen eine Darmkrankheit ist, hat auch heute noch ihre Richtigkeit. Alle, die überhaupt geneigt sind, die bisherigen Infektionsversuche der Tiere mit Cholerabazillen zur Erklärung der Pathogenese der menschlichen Cholera heranzuziehen, werden in der per os erzeugten Erkrankung des Darmes eher einen analogen Prozess zu der menschlichen

Cholera ansehen, als in der durch Injektion ins Peritoneum hervorgerufenen. Ein Verfahren also, welches Meerschweinchen blos gegen die Peritonitis cholerica, nicht aber gegen die Infektion per os schützt, scheint wenig geeignet, uns Aufschluss über die in Frage stehende Immunität der Menschen gegen Cholera zu geben.

Schon oben (Seite 358) haben wir erwähnt, dass Toussaint das Verdienst gebührt, in Flüssigkeiten aus dem tierischen Organismus, welche von Bakterien befreit waren und nur noch die Zersetzungsprodukte der Krankheit enthalten konnten, Immunität hervorgerufen zu haben. Arloing, Cornevin und Thomas (49) stellten aus dem getrockneten und pulverisierten Muskelgewebe resp. aus dem Muskelsafte von an Rauschbrand gefallenen Tieren durch Erwärmen auf 100 ° C. Impfstoffe dar. Die ersten, welche mit auf künstlichen Nährböden gebildeten Zersetzungsprodukten der Bakterien Immunisierung erzeugten, waren Salmon und Smith (50); sie impften auf diesem Wege Tauben gegen die sogenannte hog cholera. Charrin (50) immunisierte Kaninchen gegen den Bacillus pyocyaneus durch subkutane Injektion von Kulturen, welche bakterienfrei filtriert und auf 115 ° C. erwärmt waren. Nach gleichem Verfahren immunisierten Chamberland und Roux (52) Meerschweinchen gegen malignes Ödem, Roux (53) Meerschweinchen gegen Rauschbrand, Chantemesse und Widal (54) Mäuse gegen Typhusbazillen. Gamaleia (55) konnte Hühner, Hunde und Hammel mit sterilisierten Kulturen des Vibrio Metschnikowii gegen die Wirkung dieses Bakteriums schützen, nicht aber Meerschweinchen und Tauben. Injiziert man Meerschweinchen und Tauben dieses Gift in geringerer als der tödlichen Dosis, so erkranken die Tiere wohl, überwinden aber die Krankheit vollständig. Nach überwundener Krankheit wirkt dieselbe Dosis nicht mehr auf die Tiere ein. Man kann diese Dosis mehrfach in Intervallen (refrakta dosi) einspritzen, ohne die Tiere zu schädigen. Gegenüber der tödlichen Dosis aber verhalten sich die schon behandelten Tiere ganz genau ebenso, wie die nicht vorbehandelten. Von zwei so nahe verwandten Tierspecies, wie Huhn und Taube, kann gegen denselben Mikroorganismus die eine mit Leichtigkeit immunisiert werden, die andere aber versagt vollständig.

Ferrán glückte es als erstem, Meerschweinchen gegen Diphtherie zu immunisieren. Fraenkel (56) erreichte dies, indem er 3 Wochen alte Diphtheriekulturen eine Stunde lang auf 65—70 ° C. erhitzte und von dieser Flüssigkeit 10—20 ccm Meerschweinchen unter die Haut spritzte. Nur in Ausnahmefällen entsteht in der Umgebung der Injektionsstelle eine örtliche Reaktion. In der Regel wird die eingespritzte Flüssigkeit anstandslos vertragen und resorbiert. Diese Tiere zeigen in der ersten Zeit nach Einverleibung der Flüssigkeit eine herabgesetzte Widerstands-

fähigkeit, sie erliegen der Impfung mit virulenten Bakterien fast noch rascher als vorher. Erst 14 Tage nach der immunisierenden Injektion ist die Widerstandsfähigkeit erhöht; sie ertragen dann nicht unbedeutende Mengen der wirksamen Kultur. Diese Tiere sind immun gegen eine subkutane Injektion; bei Impfung der Vaginalschleimhaut aber kam bei einigen von diesen noch diphtheritische Erregung zustande.[1]) Fraenkel ist der Ansicht, dass in der Kulturflüssigkeit der toxische und der Impfschutz verleihende Stoff nebeneinander gebildet sind. Der erstere wird durch die Temperatur von 55—60 ° C, zerstört, der letztere verträgt sehr viel erheblichere Hitzegrade.

In einer einige Tage später erschienenen Publikation bestätigte Behring (57) die Angabe Fraenkels, dass die subkutane Injektion von auf 55—60 ° C. erwärmter Diphtheriebazillen Meerschweinchen immunisiere. Ausser diesem Verfahren gab Behring noch weitere 4 an. Erstens: Zu 4 Wochen alten Diphtheriebouillonkulturen wurde Jodtrichlorid in solcher Menge beigesetzt, dass dasselbe im Verhältnis von 1 : 500 darin enthalten war. Diese Mischung blieb 16 Stunden stehen und wurde dann in der Menge von 2 ccm 2 Meerschweinchen in die Bauchhöhle eingespritzt. Diese beiden Meerschweinchen erhielten 3 Wochen später 0,2 ccm einer Diphtheriekultur, die 4 Tage lang in einer Bouillon mit Jodtrichloridzusatz von 1 : 5500 gewachsen war. Diese beiden Tiere blieben gesund, ein Kontrolltier starb am 7. Tage. Nach weiteren 14 Tagen vertrugen dann beide Tiere soviel von einer vollvirulenten Diphtheriekultur, als für normale Tiere genügte, um dieselben nach 36 Stunden zu töten. In dieser Methode und in der, welche in gleicher Weise von Ferrán, Fraenkel und Behring angegeben wurde, sind es die Stoffwechselprodukte, die von den Diphtheriebazillen in der Kultur erzeugt werden, durch welche die Immunität zustande kommt. Im dritten Verfahren benutzte Behring Stoffwechselprodukte, welche in lebenden Organismen durch den Krankheitsprozess selber gebildet werden. In der Pleurahöhle von an Diphtherie verendeten Meerschweinchen findet sich überaus häufig ein bernsteingelbes, zuweilen aber auch gar nicht gefärbtes, in anderen Fällen blutiges Transsudat. In 50 untersuchten Fällen wurden keine Diphtheriebazillen darin gefunden; dagegen besitzt dasselbe stark toxische Eigenschaften. Nach subkutaner oder intraabdomineller Injektion von 10—15 ccm des nicht blutigen Transsudates sterben die Tiere meist nach mehreren bis zu 10 Tagen. Tiere, welche diese Infektion überstanden haben, vertragen ohne Schaden solche Impfungen, die gesunde Tiere nach 3—4 Tagen töten. Boer, der unter Behrings Leitung arbeitete, war es gelungen, Meer-

[1]) Roux hat Meerschweinchen auch gegen diese Art der Infektion zu schützen vermocht.

schweinchen, welche mit tödlichen Dosen von Diphtheriebazillen infiziert waren, durch medikamentöse Behandlung von Goldnatriumchlorid, Naphthylamin, Trichloressigsäure, Karbolsäure, am häufigsten aber mit Jodtrichlorid zu heilen. Waren diese Tiere vollständig genesen, so ertrugen sie die Impfungen mit vollvirulenter Diphtheriekultur, an der die Kontrolltiere innerhalb 36 Stunden eingingen. Höchst merkwürdig ist die letzte in dieser Publikation angegebene Methode zur Immunisierung von Kaninchen. Bei Kaninchen, welche mit Wasserstoffsuperoxyd vorbehandelt waren, verlief die Infektion viel langsamer als bei Kontrolltieren. (Eine ausführlichere Mitteilung über dieses Verfahren ist weiterhin nicht erfolgt.) Diese diphtherieimmunen Tiere haben gewisse Eigenschaften gemeinsam, die sie von nicht immunen Tieren unterscheiden. Zunächts besitzen dieselben sämtlich nicht blos Schutz gegen die Infektion mit den lebenden Bazillen, sondern sie sind auch gegen die deletäre Wirkung derjenigen giftigen Substanz geschützt, welche von den Diphtheriebazillen in Kulturen und im Körper gebildet werden. Denn diese Tiere mit befestigter Diphtherieimmunität vertragen 3—5 ccm einer stark giftigen durch Filtration keimfrei gemachten Kultur, ohne auch nur Vergiftungserscheinungen oder irgend welche örtliche Reaktion erkennen zu lassen. Aber auch dem extravaskulären Blute dieser diphtherieimmunen Meerschweinchen kommt die Fähigkeit zu, das Diphtheriegift unschädlich zu machen (Antitoxische Wirkung des Blutserums).

Behring verwandte Jodtrichlorid sowohl um die Virulenz der Diphtheriebazillen als auch um die Giftigkeit der keimfreien Kulturen herabzusetzen. Gleichfalls mit Jodtrichlorid hat Behring keimfreie Tetanuskulturen in ihrer Giftigkeit herabgesetzt. Roux verwendet zu gleichen Zwecken die Gram'sche Lösung. Wernicke hat mit dem eiweisshaltigen Kalk-Niederschlage der Diphtheriekulturen Tiere immunisiert. Wernicke und Aronson haben zur Immunisierung ursprünglich stark giftige, aber hochgradig verdünnte Kulturen gebraucht. Durch Verfütterung der Organe an Diphtherie gefallener Tiere resp. des künstlichen Diphtheriegiftes ist es Wernicke gelungen, Kaninchen und Hunde zu immunisieren. Zur Gewinnung des Heilserums werden die Tiere von Behring, Roux und Aronson im Einzelnen nicht in genau gleicher Weise behandelt. Das Prinzip ist aber stets das gleiche. Die Tiere werden zuerst mit solchen Dosen behandelt, dass sie nur leicht darauf reagieren. Die Dosen werden allmählich erhöht, bis die Tiere auch solche vertragen, welche Kontrolltiere sicher töten. Dann wird die Dose immer mehr verstärkt, — die vergiftende sehr stark überschritten[1]), — bis das Blutserum die gewünschte Höhe des Immunisierungswertes erreicht hat.

---

[1]) Dieses Prinzip ist zuerst von Ehrlich angewandt worden.

Bis jetzt wurden nur diejenigen Immunisierungsverfahren besprochen, n denen pathogene Bakterien resp. deren Zersetzungsprodukte zur Immunisierung gegen die gleiche Bakterienkrankheit angewandt wurden. Kurz erwähnen, denn diese Verfahren entziehen sich bis jetzt einer allgemeinen Besprechung, müssen wir solche Verfahren, in denen andere Bakterien resp. Chemikalien zur Kräftigung der Widerstandsfähigkeit gegen pathogene Bakterien angewandt wurden. Cantani hat die Tuberkulose durch Inhalation mit gleichgiltigen Bakterieninfusen (von ihm als Bakterium termo bezeichnet) heilen wollen. Hueppe hat Meerschweinchen durch Impfung mit einem saprophytischen aber artverwandten Bakterium gegen Milzbrand immunisiert. Der Bacillus pyocyaneus ist als Antagonist gegen Milzbrand angewandt worden (Blagowestchersky). Mit sterilisierten Thymusbouillonkulturen des Bacillus pyocyaneus will Rumpf bei 30 Fällen von Abdominaltyphus Heilwirkung beobachtet haben. Woolridge hat angegeben, mit Gewebsfibrinogen, welches aus Kalbshoden oder Thymus dargestellt war, Kaninchen gegen nachfolgende Milzbrandinfektion immunisiert zu haben. Im Jahre 1888 habe ich die Versuche genau nach den Angaben Woolridges wiederholt, Meerschweinchen jedoch nicht immunisieren können. Brieger, Kitasato und Wassermann haben angegeben, dass pathogene Bakterien im Thymus-Bouillon gezüchtet, abgeschwächt werden und dass der Thymusextrakt fertige Bakteriengifte stark alteriere. Diese Angaben sind von Behring sehr scharf kritisiert worden.

Mit einfachen Chemikalien soll gleichfalls die Widerstandsfähigkeit gewisser Tiere erhöht sein. Eines dieser Verfahren (Kaninchen gegen Diphtherie durch Wasserstoffsuperoxyd zu immunisieren) ist oben schon angegeben. Fodór will Kaninchen durch Alkalizufuhr, Kurth Müller weisse Ratten durch subkutane Injektion von Fleischextrakt (Salzen) resistenter gegen Milzbrand gemacht haben.

## III. Bakterizide Wirkung des Blutes.

Wyssokowitsch (58) hat zuerst[1]) systematische Untersuchungen mit in die Blutbahn eingespritzten pathogenen und nicht pathogenen Bakterien angestellt. Er konstatierte, dass diese in die Blutbahn eingespritzten Bakterien, hauptsächlich in den Organen mit stark verlangsamter Geschwindigkeit des Blutstromes, in Leber, Milz, Knochenmark, stecken bleiben und dort von den Endothelzellen der Kapillaren aufgenommen werden. Wyssokowitsch nahm an, dass die Bakterien in den Zellen, in denen

[1]) Frühere ähnliche Versuche, wie die Grohmanns, eines Schülers von Alexander Schmidt, und die M. Traubes und Gscheidlens sind für die Entwickelung dieser Frage ohne Belang geblieben.

sie abgelagert sind, auch zu Grunde gehen. Am schnellsten sterben die Saprophyten ab. Ausserordentlich lange Lebensdauer zeigen die Sporen. Schimmelpilzsporen wurden noch nach 7 Tagen, Sporen der Heubazillen noch nach 62 und nach 78 Tagen aus der Leber resp. der Milz gezüchtet. Fodór (59) hatte schon vor Wyssokowitsch den Nachweis erbracht. dass in die Venen gesunder Tiere eingespritzte, Fäulnis erzeugende Bakterien binnen kurzer Zeit so vollständig aus dem Blute verschwinden, dass sie darin auch mittelst Züchtung nicht mehr aufgefunden werden. Die Anschauung Wyssokowitschs schien Fodor (60) a priori unwahrscheinlich. Er nahm im Gegenteil an, dass im Blute selber direkt die Bakterien zu Grunde gingen: In die Vena jugularis eines gesunden Kaninchens wurde ein Kubikcentimeter einer frischen Kultur von Milzbrandbazillen eingespritzt. Nach einer Minute wurde das Kaninchen durch Genickschlag getötet und demselben aus dem Herzen sogleich Blut entnommen und einige Tropfen davon mit Pepton Gelatine in ein (Eduard) Frank'sches Gefäss ausgesäet. Aus 8 Blutproben entstand blos eine einzige Anthraxkolonie.

Dieses Experiment ist der Ausgangspunkt geworden für die Lehre von den baktericiden Eigenschaften des Blutes resp. des Blutserums. Bei dieser Bedeutung, welche dieses Experiment also weiterhin erlangt hat, sei es auch heute noch gestattet, einige Bemerkungen hieran anzuknüpfen. Wir vermissen zuerst eine genaue Angabe über die Menge der eingespritzten Bakterien. Die Erwähnung, dass ein Kubikcentimeter einer frischen Kultur eingespritzt wurde, kann nicht als genügend gelten. Es ist nämlich nicht möglich, sich auch nur annähernd eine Vorstellung aus diesen Angaben zu machen, wie viele Milzbrandbazillen dieser eine Kubikcentimeter enthielt. Ist die Kultur auf Agar-Agar oder erstarrtem Blutserum gezüchtet nud sind von der Oberfläche einer solchen Kultur die Bakterien abgekratzt und in eine Flüssigkeit vermischt worden? oder sind dieselben in einem flüssigen Nährmedium gewachsen? Im ersteren Falle dürften wir annehmen, dass die Milzbrandbazillen sehr zahlreich gewesen seien, im letzteren aber möchten wir dies bezweifeln. An der Oberfläche können sie sich aufs üppigste vermehren, in flüssigen Nährmedien aber sinken sie zu Boden und vermehren sich am Boden nur mässig, da ihnen der Sauerstoff mangelt. Ausserdem wachsen sie in Flüssigkeiten zu Fäden aus, welche sich als Flocken absetzen. Ist demnach eine in einer Nahrflüssigkeit gezüchtete Kultur verwandt worden, so ist die Annahme gerechtfertigt, dass die Milzbrandbazillen überhaupt nicht sehr zahlreich in der eingespritzten Flüssigkeit vorhanden waren, und diese wenigen in Form von Flocken vorkamen. Sind solche Flocken von Milzbrandbazillen eingespritzt worden, so wäre die weitere Annahme berechtigt, dass nach einem so kurzen Zeit-

raume von einer Minute die eingespritzten Bazillen dem Blutstrome überhaupt noch gar nicht haben gleichmässig beigemischt werden können, sondern noch in ihrem ursprünglichen Zusammenhange waren. Es wäre also aus diesen Gründen schon möglich, warum unter 8 Blutproben nur eine einzige Anthraxkolonie gefunden wurde. Dieser Einwand gegen Fodors grundlegendes Experiment ist um so mehr gerechtfertigt, als späterhin, besonders Werigo (61) die Behauptungen Wyssokowitschs vollauf bestätigen konnte.

Weitere Experimente mit extravaskulärem Blute bestärkten Fodor in seiner aprioristischen Anschauung. In Kaninchenblut, welches in Röhren bei 38 ° C. gehalten war, impfte er Milzbrandbazillen und auch Sporen derselben und bestimmte durch Plattenkulturen, dass die Menge der eingebrachten Keime in wenigen Stunden sehr bedeutend abgenommen hatte. Flügge liess durch seinen Schüler Nuttall (62) die Fodor'schen Angaben einer genauen Nachprüfung unterziehen. Aus dieser Arbeit sind für unsere Betrachtungen am wichtigsten diejenigen Versuche, welche mit dem defibrinierten Blute verschiedener Tierspezies angestellt worden. Stückchen der Milz einer kurz vorher an Milzbrand verstorbenen Maus wurden in sterilisierte Kochsalzlösung verrieben und Dosen dieser Emulsion in solche defibrinierten Blutes übertragen. Diese Proben wurden bei 38 ° C. im Brutschrank gehalten und nach bestimmter Zeitdauer mit Gelatine vermischt zu Platten gegossen. Im Blute der für Milzbrand sehr empfänglichen Maus zeigten die eingebrachten Bazillen keine Abnahme. Im Kaninchenblute dagegen verschwanden sie nach kurzer Zeit bis auf einen geringen Rest. Zwischen dem Blute eines immunen und eines nicht immunen Hammels traten wesentliche Unterschiede nicht zu Tage. Aus dem Blute eines Hammels, der 48 Stunden nach der Impfung mit Pasteur'scher Milzbrandvaccin I getötet wurde, war bei einer nur geringen Aussaat die Abnahme der Keime überhaupt nur unbeträchtlich. Nuttall gab an, dass diese Eigenschaft des Blutes nach 8stündigem Stehen vollständig aufgehoben sei, und dass sie in gleicher Weise durch Erwärmen auf Temperaturen über 38 ° C. gemindert würde. Über die Bedeutung, welche diese bakterienvernichtende Eigenschaft des Blutes für den Organismus haben könne, und auf welche Eigenschaften dieselbe zurückzuführen sei, darüber spricht sich Nuttall absichtlich nicht aus.

Ganz im Gegensatze hierzu äussert sich Behring (63) schon in seiner ersten Arbeit über diesen Gegenstand sehr positiv über die Bedeutung der Beziehung zwischen Blutserum und der von ihm angenommenen Immunität der weissen Ratten gegen Milzbrand [1]). Behring impfte in

[1]) Die Anschauung, welche dieser Arbeit zu Grunde liegt, dass die weissen Ratten immun gegen Milzbrand sind, ist heute allgemein als irrig erkannt. Die Milzbrandbazillen

ein Tröpfchen Rattenblutserum Milzbrandblut oder Seidenfäden, an denen Milzbrandbazillen angetrocknet waren. Bei 6 Ratten, deren Blutserum in dieser Weise untersucht wurde, war nur in dem Serum einer einzigen, nach Behrings Mutmafsung jüngeren Ratte, eine ganz kümmerliche Entwickelung kurzer Stäbchen erfolgt. Dieses Absterben der Milzbrandbazillen im Rattenblutserum brachte Behring in Zusammenhang mit der Alkalescenz des Rattenblutes. Er fand auf einen Kubikcentimeter der untersuchten Flüssigkeit berechnet den Grad der Alkalescenz für:

1. Rattenblutserum . . . . . . . . . 0,00135 Natronlauge
2. Hundeblutserum . . . . . . . . . 0,001 „
3. Rinderblutserum . . . . . . . . . 0,00075 „
4. Kaninchenblutserum . . . . . . . . 0,00085 „
5. Bouillon (von Muencke bezogen) . . 0,0006 „

Auf Proben von Hunde-, Rinder-, Kaninchenblutserum ebenso auch in Bouillon wuchsen Milzbrandbazillen, welche aus dem Blute einer eben an Milzbrand verstorbenen Maus genommen waren; im Rattenblutserum dagegen wuchsen sie nicht. Im Hundeblutserum, welches nach dem Rattenblutserum den höchsten Alkalescenzgrad hat, wuchsen die Milzbrandbazillen sogar am reichlichsten. In den Behring'schen Versuchen im hohlen Objektträger wuchsen die Milzbrandbazillen auch im Kaninchenblute, in den exakteren Nuttalls dagegen nicht. Auf Grund der so gewonnenen Resultate hielt es Behring für erwiesen, dass ein basischer Körper, den er sich ähnlich wie die Brieger'schen Ptomaine dachte, im Blute der alten Ratten vorhanden ist, welcher diesen Tieren Immunität gegen Milzbrand verleiht.

Bis dahin war die baktericide Eigenschaft des Blutes hauptsächlich gegenüber Milzbrandbazillen in Betracht gezogen worden. Nissen und Buchner führten zuerst die Bedeutung derselben näher aus. Nissen (64) wies nach, dass von pathogenen Bakterien, der Cholera-, der Typhus- und der Friedlaender'sche Pneumoniebazillus im Blute (Kaninchen) mehr oder weniger energisch vernichtet werden, während die Eitererreger, die Hühnercholera- und die Schweinerotlaufbazillen — vielleicht nach einer kurzen Wachstumshemmung — sich zu vermehren anfangen. Für ein Wasserbakterium, den Kokkus aquatilis, welcher in einem an Nährstoffen sehr armen Medium zu leben gewöhnt ist, bewies Nissen gleichfalls, dass er im Blute, — im unvermischten und ebenso in dem mit Salzlösung oder Bouillon verdünnten — sehr rasch zu Grunde geht und widerlegte

haften ebensogut im Körper junger wie alter Ratten. Junge Tiere sterben bei subkutaner Impfung regelmässig, während die meisten älteren Tiere nach einer lokalen Affektion wieder genesen. Dieses Stadium der lokalen Erkrankung wurde von Behring übersehen.

damit die von Petruchky sehr allgemein ausgesprochene Anschauung, dass durch die Unmöglichkeit, Nährstoffe zu assimilieren, Inanition und damit der Tod mancher Bakterien in gewissen Tierkörpern bedingt sei (Assimilationstheorie)[1]. In einer gemeinschaftlichen Arbeit haben Behring und Nissen (65) ihren Anschauungen über die bakterienfeindlichen Eigenschaften des Blutserums weiteren Ausdruck gegeben. Im Serum sämtlicher Meerschweinchen, Hammel (auch der immunisierten), Mäuse, im Pferde-, Hühner-, Tauben-, Froschserum fand ungehinderte Vermehrung der Milzbrandbazillen und Auskeimen der Sporen statt. Im ganz frischen Serum eines Hundes blieb das Wachstum aus, bei zwei anderen Hunden wuchsen die Milzbrandbazillen ebenso üppig wie im Meerschweinchenserum. Auch in einem menschlichen Serum vermehrten sich die Milzbrandbazillen. Das Serum der Kaninchen und Rinder zeigte ebensowenig wie das der Hunde gleichmässiges Verhalten. Nur im Rattenserum fand ausnahmslos Entwickelungshemmung statt — in seiner ersten Mitteilung berichtet Behring, auch in einem Rattenserum Entwickelung gefunden zu haben. Zwischen der Immunität, der erworbenen sowohl wie der angeborenen, gegenüber den Milzbrandbazillen und den bakterienfeindlichen Eigenschaften des Blutserums immuner und nicht immuner Tiere besteht also nach den gemeinsamen Untersuchungen Behrings und Nissens durchaus keine sichere Übereinstimmung. Anscheinend glücklicher waren Behring und Nissen mit dem Vibrio Metschnikowii. Im Blutserum von sieben immunisierten Meerschweinchen[2]) starben die Vibrionen ab; in dem von normalen, also empfänglichen Tieren wurden sie nicht getötet. Hierzu ist zu bemerken, dass nur in einem Falle, im Serum eines nicht immunisierten Meerschweinchens, eine Vermehrung nach 3 und 20 Stunden konstatiert wurde, in den übrigen Fällen war die Menge der Vibrionen im Serum nach 20 Stunden die gleiche wie auch direkt nach der Einsaat. Eine energische Vermehrung der Vibrionen findet also im extravaskulären Blute des nicht immunisierten Meerschweinchens überhaupt innerhalb 24 Stunden nicht statt; bei direkter subkutaner Impfung stirbt aber das Tier in gleicher Frist und finden sich bei diesem dann die Vibrionen ausserordentlich zahlreich im Blute. Aber auch abgesehen hiervon kann dem Absterben der Vibrionen im Serum der immunisierten Tiere keine allzugrosse Bedeutung für die erworbene Immunität beigelegt werden. Denn Metschnikoff (66) konnte nachweisen, dass die Vibrionen

---

[1]) An dieser Stelle weiter auf die vielen Versuche Baumgartens und seiner Schüler einzugehen, welche meistens in ähnlicher Weise wie die geschilderten angestellt wurden, liegt ausserhalb des Rahmens dieser Ausführungen.

[2]) Nach Gamaleia (cfr. S. 368) sind Meerschweinchen gar nicht gegen den Vibrio Metschnikowii zu immunisieren.

im lebenden Körper der immunisierten Meerschweinchen sehr lange Zeit am Leben bleiben, während Behring und Nissen in dem abgestorbenen extravaskulären Blute derselben ein Absterben konstatiert hatten.

Entschieden die meiste Aufklärung über die baktericiden Eigenschaften des Blutserums verdanken wir Buchner (67), dessen Untersuchungen die umfassendsten und weitaussehendsten sind. Die meisten Versuche stellte Buchner mit Kaninchen- und Hundeblut resp. Blutserum an. Er bestimmte, dass Cholera- und Typhusbazillen am energischsten vernichtet werden. weniger stark die Milzbrand- und Schweinrotlaufbazillen, gar nicht der Bacillus pyocyaneus. Die baktericide Wirkung ist jedoch niemals eine absolute; sie zeigt sich abhängig von der Menge der eingebrachten Bakterien; denn bei sehr reicher Einsaat lässt dieselbe bald nach. Diese nach dem ersten Abtöten noch übrig gebliebenen Bakterien können sich daraufhin im Blute üppig vermehren. Es liegt dies daran, dass in jedem Blute neben der baktericiden Eigenschaft auch noch das Wachstum der Bakterien fördernde Momente vorhanden sind. Das intravaskuläre Blut besitzt ebenso wie das extravaskuläre baktericide Eigenschaften. Dieselben können also nicht als eine Absterbeerscheinung aufgefasst werden. Nach Versuchen Lubarschs (68) der nachwies, dass dasselbe Kaninchen, dessen Blutserum im Reagensglase 53,700 Keime vernichtet hatte, nach einer Impfung mit 15985—16430 Keimen zu Grunde ging, erscheint die baktericide Eigenschaft des Blutes intravaskulär schwächer als extravaskulär. Buchner hält jedoch dieses Experiment Lubarschs nicht für stringent beweisend und versucht den Gegensatz zwischen extra- und intravaskulärer Wirkung in folgender Weise zu begründen. In den Organismen eines Tieres können die Bazillen in Haufen abgelagert und dadurch die inneren gegen die Wirkung des Blutes geschützt sein in einer Flüssigkeit, im Reagensglase aber sind die Bazillen isoliert und dadurch den baktericiden Einflüssen des Blutserums gleichmässiger ausgesetzt. Buchner sucht diese Anschauung durch einen sehr geschickt ausgedachten Versuch zu beweisen. Milzbrandbazillen, in einem Wattebausche aufgefangen und in Serum gebracht, werden nicht alle vernichtet, während dieselbe Menge frei im Serum sehr bald getötet ist.

Während das Gesamtblut durch Einfrieren seine baktericide Eigenschaft einbüsst, behält das reine Serum dieselbe danach ungeschwächt bei. Durch Erwärmen des Blutserums auf Temperaturen über 37,5 wird dieselbe stark alteriert. Eine 30 Stunden lange Erwärmung auf 44,8 bis 45,6° C. schädigt dieselbe bedeutend, gerade aufgehoben erscheint sie durch eine 6stündige Erwärmung auf 50,0 bis 51,5° C., bei einer 1/2 stündigen Erwärmung auf 55° C. geht die baktericide Eigenschaft vollständig verloren. Durch Zusatz von Nahrungsstoffen zum Serum kann die baktericide Eigen-

schaft gemindert, bei reichlicherem Zusatze sogar vollständig aufgehoben werden. Dies Moment erklärt auch, warum das Gesamtblut durch das Frieren seine baktericiden Eigenschaften verliert, das Serum jedoch nicht. Bei dem Frieren werden die Blutkörperchen zerstört und dadurch dem Serum Stoffe beigemischt, welche als Nährstoffe für die Bakterien dienen können. Während Behring in seiner ersten Arbeit annahm, dass die baktericide Eigenschaft des Rattenserums abhängig sei von der Alkalescenz desselben, und sich dahin aussprach, dass ein basischer Körper die Ursache derselben sei, wies Buchner nach, dass das Kaninchenserum auch nach Zusatz von Essigsäure resp. Schwefelsäure bis zur vollkommen neutralen Reaktion seine baktericide Eigenschaft unverändert beibehält. Serum von Hundeblut, welches durch Auspumpen von seiner freien Kohlensäure befreit ist, zeigt gleich starke baktericide Eigenschaft wie vorher. Also auch der Gehalt an Kohlensäure, wie Behring in seiner gemeinschaftlichen Arbeit mit Nissen angenommen hatte, kann die Ursache derselben nicht sein. Ebensowenig wird diese Eigenschaft durch Sauerstoffzutritt geändert. Höchst merkwürdig ist die Thatsache, dass zwei verschiedene Serumarten, beide mit ausgesprochenen baktericiden Eigenschaften, wie Kaninchen- und Hundeserum, gemischt in ihrer baktericiden Wirkung herabgemindert werden. Bei Fällung sämtlicher Eiweisskörper des Serums durch Alkohol geht die baktericide Eigenschaft des Serums verloren. Fällt man dagegen die Albumine und Globuline des Serums gesondert aus, so zeigen die aus den Albuminen resp. Globulinen dargestellten Lösungen entschieden baktericide Eigenschaften. Buchner ist deswegen der Ansicht, dass die baktericide Eigenschaft an Eiweisskörper im Serum gebunden sei; ob an sämtliche oder nur an bestimmte, konnte nicht entschieden werden. Für diese Eiweisskörper im Serum schlägt Buchner in Bezug auf ihre Eigenschaft, Bakterien zu töten und dadurch Infektionen zu verhüten, den Namen »Alexine« vor.

Von grösster theoretischer Bedeutung sind Buchners Dialyse-Versuche und die damit in Zusammenhang stehenden Untersuchungen über den Einfluss gewisser Salze auf die Wirkung der Alexine. Wird Serum gegen destilliertes Wasser dialysiert, so verliert es diese Eigenschaft. Das Dialysatwasser zeigt diese Wirkung aber nicht. Geht dagegen die Dialyse gegen physiologische Kochsalzlösung vor sich, so bleibt die baktericide Wirkung des Serums vollständig erhalten. Dieselbe lässt sich aber auch in dem gegen destilliertes Wasser dialysierten und dadurch inaktiv gewordenen Serum wieder restituieren durch Zusatz von Kochsalz in entsprechender Menge. Die Wirksamkeit der Alexine im Blute ist also abhängig von der gleichzeitigen Anwesenheit von Salzen. Ausser Kochsalz vermögen auch verschiedene andere Salze, so Kalium-, Lithium- und

Ammoniumchlorid, Natrium-, Kalium- und Magnesiumsulfat die gleiche Funktion im Serum auszuüben. Sehr viel ausgesprochenere Beziehungen zu den Alexinen als diese besitzt das Ammoniumsulfat. Durch Zusatz von Ammoniumsulfat kann die Aktivität der Alexine gekräftigt werden, und zwar in der Weise, dass erstens die baktericide Wirkung derselben gesteigert, zweitens die Widerstandsfähigkeit derselben gegen Erhitzung erhöht wird. Dieser Einfluss des Ammoniumsulfates ist nicht abhängig von der Ammoniumgruppe; denn andere Ammoniumverbindungen besitzen dieselbe nicht, sondern hängt zusammen mit der stark ausgesprochenen Eigenschaft des Ammoniumsulfates, Wasser zu binden. Durch den Zusatz des Ammoniumsulfates wird die schädliche Wirkung des Wassers auf die Alexine, welche Buchners Dialyseversuche gelehrt hatten, paralysiert. Das reine salzfreie Wasser ist ebenso wie für die Serum-Alexine, so auch für die anderen aktiven Eiweisskörper, Enzyme, Toxalbumine etc. ein schädliches Agens. Auch diese Eiweisskörper werden durch Zusatz von Salzen, insbesondere Ammoniumsulfat gegen schädliche Einwirkungen gekräftigt. Der Salzgehalt der Serum-Alexine steht in Parallele mit dem Salzbedürfnisse des Gesamtorganismus.

Aus diesen Resultaten kommt Buchner zu folgenden hochbedeutsamen Schlüssen: »Das reine Wasser übt an und für sich schon auf alle aktiven Eiweisskörper in gleicher Weise wie auf die Serum-Alexine, auch auf Enzyme, Toxalbumine eine schädigende Wirkung aus. Diese Wirkung wird erhöht durch Zunahme der Temperatur desselben. Bei Anwesenheit von Salzen wird der schädliche Einfluss des Wassers gemindert, indem sie dasselbe an sich binden. Die Sulfate wirken entsprechend ihrem stärkeren Wasseranziehungsvermögen am kräftigsten, die Nitrate am schwächsten. eine Mittelstellung nehmen die Chloride ein. Durch direkte Wasseranziehung. das Trocknen, wird die Aktivität der Alexine in gleicher Weise gekräftigt. Die Eiweissmoleküle der Alexine sind charakterisiert durch einen Zustand hochgradiger Labilität. Derselbe ist bedingt durch eine hochgradige Empfindlichkeit der Alexine gegenüber der Aktion des Wassers.

Schon der Mangel der Diffusionsfähigkeit spricht gegen die Möglichkeit, dass die aktiven Eiweisskörper molekular gelösste Stoffe seien. Da sie aber doch filtrierbare Lösungen vorstellen, so dürfte vielleicht die Bezeichnung: »micellare Lösungen oder Lösungen von Micellarverbänden« im Gegensatze zu molekularen Lösungen, den Anschauungen Naegelis entsprechend, gerechtfertigt seien. Bei den Alexinen, Enzymen und Toxalbuminen würde es sich um Micellarverbände handeln, die aus zahlreichen Micellen mit zwischengelagerten Wassermolekülen bestehen, sich gleichsam also im gequollenen Zustande befinden. Denn nur bei Annahme wasserhaltiger Micellarverbände würden die über den Einfluss des Salzgehaltes

der umgebenden Lösungen ermittelten Thatsachen mechanisch begreiflich werden. Vorausgesetzt, dass diese Micellarverbände oder Micellarkörper ihrerseits den Salzen den Eintritt in ihr Inneres verwehren, so müsste nach den Gesetzen der Osmose bei Zunahme des Salzgehaltes in der umgebenden Flüssigkeit Wasser aus dem Micellarkörper austreten, bei Abnahme des Salzgehaltes dagegen umgekehrt Wasser aufgenommen werden. Letzteres würde zunächst einen erhöhten Quellungszustand zur Folge haben, der bei weiterer Steigerung zum Zerfall führen müsste. Umgekehrt würde der durch Anwesenheit von Salzen in der Lösung bedingte Austritt von Wasser aus dem Micellkörper eine erhöhte Festigkeit des Gefüges und eine vermehrte Resistenz hervorrufen müssen.

Versuche, welche in Bezug auf baktericide Wirkung mit dem Blute, resp. dem Blutserum gesunder Menschen angestellt wurden, ergaben sehr ungleichmässige Resultate. Stern (69) bestimmte, dass menschliches Blutserum am energischsten Cholerabazillen abtötet, weniger auf den Typhusbazillus, noch viel weniger auf den Pneumoniebazillus Friedländers einwirkt. Andere pathogene Bakterien wie Milzbrand-, Diphtheriebazillen, die verschiedenen Eitererreger können sich im menschlichen Serum meist sofort, zuweilen nach einer nur kurzen Wachstumshemmung vermehren. Das Blut verschiedener Individuen, auch das Blut ein und desselben zu verschiedenen Zeiten zeigt bedeutende Unterschiede. Ähnliche Wirkung wie das Blut üben auch andere Körperflüssigkeiten aus. Schon Nuttall hatte festgestellt, dass im Humor aqueus, der nur wenige, im Liquor pericardii, der wohl mehr aber auch immer noch wenige Leukocyten enthält, Milzbrandbazillen sehr energisch vernichtet werden. Die Prüfung mit pathologischen Flüssigkeiten ergaben ebenso ungleichmässige Resultate wie die mit normalem Menschenserum. Stern konstatierte dies in pleuritischen und peritonitischen Exsudaten für Typhus-, Cholera- und Diphtheriebazillen. Kruse und Pansini (70) fanden in Parallelversuchen das eine Mal, dass bei sehr grosser Aussaat die Zahl der Bakterien 24 Stunden später fast die gleiche geblieben war, das andere Mal, dass bei einer immerhin hohen Aussaat von 3894 Keimen die Menge derselben in gleicher Zeit auf 35 gesunken war. In einem zweiten Versuche war die Menge der Keime einmal in 24 Stunden bei sehr grosser Aussaat auf 12390 gesunken, im Parallelversuche hatte sie sich dagegen von 3894 auf eine nicht mehr zählbare Menge vermehrt. Diese Resultate von Kruse und Pansini widersprechen sich in solcher Weise, dass sie zu gesicherten Schlüssen keine Grundlage bieten.

Hankin (71) war der erste, welcher aus der Milz und dem Serum der Ratte, des Kaninchens und auch aus Kalbsthymus Eiweiskörper nach seiner Nomenklatur: »Defensive proteids« darzustellen versuchte, welche die gleichen baktericiden Eigenschaften wie das Blutserum aufweisen sollten.

Die bakterienvernichtende Wirkung des Hankin'schen Defensive proteids dauerte aber niemals über eine Stunde. Diese Eiweisskörper sind also in keinem Falle gleichzustellen mit den Alexinen Buchners, deren bakterieide Wirkung noch nach 20 Tagen erkennbar war. Bitter (72) unterwarf die Hankin'schen Arbeiten einer Nachuntersuchung, konnte sie aber nicht bestätigen. In einer späteren Arbeit geht Hankin (73) von dem Gedanken aus, die Phagocytentheorie Metschnikoffs mit der von der baktericiden Wirkung des Blutserums zur Erklärung der Immunität zu vereinigen. In den Körnern der eosinophilen Zellen der Leukocyten sieht er die Träger der baktericiden Wirkung. Um dies zu beweisen, spritzt er Kaninchen eine Lösung von Woolridges Gewebsfibrinogen ein und beobachtete, dass nach kurzer Zeit die eosinophilen Zellen ihre Körner verloren hatten. Das Serum dieses Tieres konnte sehr viel mehr Bakterien des Vibrio Metschnikowii zerstören, als eines nicht behandelten Tieres. Metschnikoff (74) wies Hankin einige elementare Irrtümer nach. Bei der Phagocytose, wie sie Metschnikoff annimmt, sind neutrophile Zellen nach Ehrlichs Nomenklatur in hervorragendster Weise beteiltigt. Die eosinophilen Zellen spielen dabei nur eine unwesentliche Rolle. Weiterhin hat Hankin die amphophilen oder pseudoeosinophilen Zellen des Kaninchens mit den eosinophilen verwechselt. de Christmas (75) stellte aus den Organen von gegen Milzbrand immunisierten Kaninchen eiweishaltige Flüssigkeiten dar, welche stark baktericide Wirkung ausübten. Mit Milzbrandbazillen infiziert bleiben sie steril; im Verhältnisse eines Drittels zu einer Nährflüssigkeit zugesetzt, verhinderten sie darin die Entwickelung von Milzbrandbazillen. Aus den Organen nicht schutzgeimpfter Tiere gelang es dagegen nicht, solche Eiweisskörper zu isolieren. Bitter (72) bestätigte in seiner Nachprüfung die Angaben de Christmas vollständig. Diese künstlichen Alexinlösungen unterscheiden sich prinzipiell von dem Blutserum dadurch, dass ihre bakterienvernichtende Kraft durch Erwärmen auf 65 ° C. nicht verändert wird. In allen Zellen befindet sich nach A. Kossel (76) eine in ihrem chemischen Aufbau sehr complizierte Substanz, die Nukleinsäure, welche die Eigenschaft besitzt, pathogene Bakterien zu vernichten. Die Nukleinsäure ist eine organische phosphorhaltige Gruppe, welche an Eiweisskörper gebunden ist. Diese Verbindungen von Eiweisskörpern mit der Nukleinsäure werden Nukleine genannt. Diese Nukleine nehmen der Menge nach die erste Stelle im Körper der meisten Zellen ein. Die Nukleinsäure steht in den verschiedenen Zellen in mehr oder weniger fester Bindung mit dem Eiweisse. Am leichtesten gelingt die Darstellung derselben aus den Lymphdrüsen und der Thymusdrüse. Aus 1 Kilo gereinigten Thymusgewebes wurde nach einem wenig eingreifenden Verfahren 25 g Nukeleinsäure, aus 1 Kilo Milz 5,4 g gewonnen. Aus Pankreasgewebe gelang die

Darstellung der freien Säure nach gleicher Methode nicht, obgleich in diesem Organ die Verbindung der Nukleinsäure mit Eiweiss in sehr erheblichen Quantitäten vorhanden ist. Bringt man organisierte Teile in eine Lösung der Nukleinsäure, so werden sie sehr schnell opak und sterben ab, indem das Eiweiss sofort mit der Nukleinsäure in Verbindung tritt. In einer 0,5 % Lösung der Nukleinsäure werden Cholerabazillen in wenigen Minuten, Typhusbazillen, Strepto- und Staphylokokken jedoch erst nach mehreren Stunden abgetötet. Die Gegenwart von Eiweiss verlangsamt die bakterizide Wirkung der Nukleinsäure, hebt sie jedoch nicht auf. Wie Kossel sagt: »In der Nukleinsäure besitzt die Zelle eine Waffe gegen die Mikroorganismen. Zwar ist noch keine Beobachtung vorhanden, welche uns beweisst, dass diese Waffe wirklich angewandt wird, aber wir dürfen wohl kaum annehmen, dass sie nur zum Schmucke diene«. Es ist sehr bemerkenswert, dass die Lymphzellen von allen untersuchten Organzellen diejenigen sind, aus denen die Nukleinsäure am leichtesten ohne tiefer greifende chemische Einwirkungen dargestellt werden kann. Die Wirkung der Nukleinsäure auf die Mikroorganismen findet — soweit die Versuche bisher erkennen lassen — am besten dann statt, wenn die Säure im freien Zustande vorhanden ist. In den alkalisch reagierenden Säften liegen die Bedingungen für diesen baktericiden Prozess weniger günstig. Kossel zweifelt nicht daran, dass die Nukleinsäure bei den baktericiden Prozessen, welche in den Phagocyten vor sich gehen, eine Rolle spielt. Aber wie nach seiner Ansicht die Phagocyten ebensowenig als der einzige Apparat zum Schutze des Organismus gegen die organisierten Krankheitserreger angesehen werden darf, ebensowenig ist auch die Nukleinsäure der einzige Stoff, dem diese Wirkung in den Zellen zukommt. Sicher ist also, dass durch chemische Eingriffe mehr oder weniger energischer Art baktericide Eiweisskörper und an dieselbe gebundene Körper dargestellt werden können, zweifelhaft aber ist es, ob dieselben identisch sind mit jenen Eiweisskörpern, welche die baktericide Wirkung des Blutserums bedingen. (Buchners Alexinen).

Buchner ist der Ansicht und seine Arbeiten sprechen dafür, dass die Alexine im Körper vorgebildet sind. Lubarsch (77) hat Versuche angestellt, welche zu beweisen scheinen, dass diese bakterienfeindliche Substanzen unter gewissen Bedingungen erst unter der Mitwirkung der Bakterien selber gebildet und frei werden. Sommerfrösche wurden mit Milzbrandsporen in den Lymphsack geimpft und nach 5, 6, 7, 9, 18, 26 und 30 Stunden durch Abschneiden des Kopfes getötet, darauf in sterilisierte Gefässe gesetzt und dann untersucht, daneben dienten gleichgrosse, nicht vorgeimpfte Frösche als Kontrolltiere. Die Ergebnisse von im Ganzen 15 Versuchen (nebst 15 Kontrollversuchen) waren besonders eklatant bei

den Tieren, die 18 bis 30 Stunden nach der Impfung getötet wurden. Bei den nach 5 bis 9 Stunden getöteten Tiere waren die Unterschiede keine sehr auffallende, bei den geimpften Fröschen trat das Auswachsen nach 21, 23, 31, 36 und 40 Stunden, bei den Kontrolltieren nach 17, 20 und 24 Stunden ein. In 3 Versuchen mit Tötung 18 Stunden nach der Impfung wuchsen die Sporen 26, 41 und 48 Stunden nach der Tötung aus (Kontrolltiere 21, 23 und 42 Stunden), in 3 Versuchen mit Tötung nach 26 Stunden trat das Auswachsen der Sporen nach 45, 48 und 54 Stunden ein (Kontrolltiere 22, 25 und 40 Stunden); in 3 Versuchen mit Tötung nach 30 Stunden trat das Auswachsen nach 49, 56 und 63 Stunden ein (Kontrolltiere 18, 20 und 21 Stunden). Besonders auffallend war, dass nur freie oder wieder frei gewordene extracellulär gelegene Bazillen zu Sporen auswuchsen. Diese Versuche sprechen namentlich in der stetigen Verlangsamung des Auswachsens parallel der Länge der Verimpfungszeit dafür, dass die Schutzstoffe des Froschkörpers, die an und für sich sehr labiler Natur sein müssen, erst durch die Lebensthätigkeit der Bakterien in vollste Aktion treten und dass diese Stoffe besonders wirksam im Körper der Leukocyten vorhanden sind. Die baktericide Wirkung des intravaskulären Blutes bei den relativ empfänglichen Tieren ist ebenso wie die des extravaskulären keine absolute Grösse, sondern wird im Laufe der Infektion geringer und verschwindet bald vollständig. Lubarsch wies dies bei Kaninchen nach. 4 Kaninchen wurden gleichzeitig subkutan infiziert. Das Blut dieser Tiere wurde vor und nach der Krankheit auf seine extravaskuläre baktericide Wirkung geprüft. Die baktericiden Eigenschaften des Blutes dieser 4 Tiere waren schon nach 8 Stunden, also zu einer Zeit, wo noch keine Bazillen im Blute zirkulieren, vollständig geschwunden. Bei lebenden Kaninchen also, deren extravaskuläres Blut ausgesprochen baktericide Eigenschaften gegenüber den Milzbrandbazillen hat, wird diese schon in den ersten Stunden nach der Impfung, während der Periode der lokalen Vermehrung zerstört.

Einige Einwände gegen die richtige Deutung der baktericiden Wirkung, wie sie bisher vorgetragen wurden, seien hier nur kurz erwähnt. Besonders von Duclaux, Metschnikoff und de Christmas wurde mehrfach der Einwurf gemacht, dass die Bakterien im Blutserum deswegen zu Grunde gingen, weil sie in dasselbe übertragen werden, nachdem sie auf ganz anderem Nährboden zu wachsen sich gewöhnt hätten. de Christmas (79) züchtete Milzbrandbazillen längere Zeit auf Blutserum. Nachdem sie an diesen Nährboden aklimatisiert waren, übertrug er sie in Rinderbouillon und beobachtete in dieser Nährflüssigkeit eine Abnahme der Zahl der Bakterien in den ersten 12 Stunden nach der Einsaat. Bei einer genauen Nachprüfung konnte Kionka (80) die Angaben de Christmas nach keiner Richtung bestätigen. Buchner (81) wies nach, dass auch solche Milzbrandbazillen, welche direkt aus dem Tierkörper entstammen,

sofort nach der Einsaat in sehr hochgradig konzentrirten Nährlösungen sich vermehren können, dass also ein »changement trop brusque du liquide ambiant« durchaus nicht die Ursache sein könne für das Absterben der Bakterien im Innern und dass die baktericide Wirkung des Blutserums durchaus keine Täuschung sei.

Ein weiterer Einwand ist der, dass die baktericide Wirkung des Blutserums erst ausserhalb der Gefässe entstände, also eine Erscheinung sei, welche nur dem extravaskulären Blute zukäme. Dieser Einwand ist in dem Umfange sicherlich hinfällig. Nach den oben mitgeteilten Thatsachen müssen wir daran festhalten, dass die baktericide Wirkung durchaus keine Absterbeerscheinung ist. Versuche, welche angestellt wurden, diese Wirkung des intravaskulären Blutes durch Einimpfen der Bakterien in die Blutbahn zu beweisen, wie die von Buchner, Enderlen, Stern, de Giaxa und Guarnieri angestellten, können aber auch nicht als beweiskräftig angesehen werden. Ist also die baktericide Wirkung des Blutserums durchaus eine Lebenserscheinung, so ist dennoch die Höhe der baktericiden Wirkung des extravaskulären Blutes sicherlich nicht der adaequate Ausdruck für eine gleiche starke Aktion des zirkulierenden Blutes.

In welchen Beziehungen nun steht die baktericide Wirkung des Blutserums zur Immunität. In seiner ersten Arbeit hat Behring geglaubt, den Beweis erbracht zu haben, dass die angebliche Immunität der weissen Ratten bedingt sei durch die baktericide Wirkung des Blutserums dieser Tiere und hat diesem Befunde eine allgemeinere Bedeutung beizumessen versucht. Lubarsch war dagegen der erste, welcher ein erdrückendes Beweismaterial dagegen zusammentrug. Und wenn auch Behring in einer späteren gemeinschaftlichen Arbeit mit Nissen ohne Berücksichtigung der Lubarsch'schen Arbeiten an seinem alten Standpunkt festzuhalten suchte, so hat er doch später ausdrücklich diese Theorie aufgegeben, gleichzeitig aber auch, da er auf seinem humoral-pathologischen Standpunkte stehen blieb, nach anderen Kräften im Blute gesucht, welche die Immunität bedingen sollten.

Bouchard (83) will die Immunität erklären aus einer gemeinsamen Thätigkeit der baktericiden Wirkung des Blutserums und der Phagocyten. Bei der erworbenen Immunität kann die phagocytäre Thätigkeit der Zellen überhaupt erst dann wirken, wenn eine chemische Umänderung der Säfte des erkrankten Individuums stattgefunden hat. Gewisse Stoffwechselprodukte der Bakterien, welche er schutzimpfende Stoffe nennt, verändern die Zusammensetzung der Körpersäfte in der Weise, dass dadurch die Ernährungsvorgänge der Zellen dauernd geändert werden. Jetzt erst ändert sich auch unter deren Einfluss der pathogene Bazillus; er verliert gewisse Eigenschaften, mit deren Hilfe er sich bis dahin der destruierenden Thätigkeit der Körperzellen entzogen hat. Charrin und Roger (84) bewiesen, dass

der Bacillus pyocyaneus in dem Blutserum immunisierter Tiere kümmerlicher wächst, andere Wuchsformen bildet und weniger Farbstoff produziert, als in dem normaler Tiere. Später zeigten beide (85), dass er in dem Serum eines gegen diese Krankheit immunisierten Tieres fast augenblicklich seine Virulenz verliert. Roger (86) hat behauptet, dass der Streptokokkus des Erysipels und ebenso der Pneumoniebazillus in dem Serum immunisierter Tiere zwar zuweilen ebenso gut, manchmal aber auch besser wachst als in dem nicht immunisierter, dass er aber gleichzeitig an Virulenz verliert. Metschnikoff (87) zeigte, dass dies anscheinend auch für das Bakterium der Hogcholera gilt; befreit man aber den auf solchem Serum gewachsenen Organismus durch Waschen sorgfältig vom Serum, so erweise er sich jetzt ebenso virulent wie früher. Nicht in jedem Falle wird ein pathogenes Bakterium abgeschwächt durch Kultivierung im Serum immunisierter Tiere. Behring und Wernicke wiesen nach, dass die Diphtheriebazillen im Serum immunisierter Tiere wachsen und ihre Virulenz bewahren können. Vaillard bestätigte dies für den Tetanusbazillus, Issaeff für den Pneumoniebazillus, Stern für den Thyphusbazillus. Also nur ein geringer Teil der Thatsachen sprechen für die Bouchard'sche Hypothese.

Buchner (82) hat auf dem letzten Kongresse für Hygiene und Demographie zu Budapest die Ansicht ausgesprochen, dass die angeborene Immunität zum Teil bedingt sei durch eine angeborene Unempfindlichkeit der Gewebe und Zellen des Körpers gegen einzelne bakterielle Gifte, zum Teil aber auch durch die baktericide Wirksamkeit gewisser gelöster Bestandteile des Organismus der sogenannten Alexine. Aus den Untersuchungen von Denys[1]) und seinen Schülern schliesst er, dass dieselben aus den Leukcoyten herstammen.

Vergegenwärtigen wir uns die Befunde, welche früher weitläufig und und im einzelnen mitgeteilt wurden, so ergibt sich mit aller Evidenz, dass nur in wenigen Ausnahmefällen die Immunität eines Tieres — angeborene oder erworbene — zusammentrifft mit der baktericiden Eigenschaft seines Blutserums. Als einziges Tier, das absolut empfänglich für Milzbrand ist und in dessen Blute jede baktericide Wirkung ausbleibt, kann heute nur noch die Maus gelten, denn Lubarsch zeigte, dass gelegentlich auch bei Meerschweinchen baktericide Wirkungen im Blute konstatiert werden können. Die baktericide Wirkung des Blutserums ist eine Thatsache, zweifelsohne auch von grosser biologischer Bedeutung; sie kann aber sicherlich nicht als eine allgemein giltige Ursache der Immunität, weder der angeborenen noch der erworbenen gelten.

[1]) Diese Arbeiten von Denys vertreten zum Teil einen anderen Standpunkt. Dieselben können nur im genaueren Zusammenhange mit Metschnikoffs Phagocytenlehre besprochen werden.

## IV. Antitoxische Wirkung des Blutserums immunisierter Tiere.

In früheren Arbeiten über Jodoform, Jodoformintoxikation und deren Behandlung hatte Behring (88) den Gedanken verfolgt, dass das Jodoform dem Organismus Alkalien entziehe und dass durch diese Wirkung die Jodoformintoxikation und damit der Jodoformtod zustande komme. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Alkalien und Jodoform in tödlicher Dosis blieben in Behrings Versuchen Kaninchen am Leben, während die Kontrolltiere in wenigen Tagen durch die gleiche Jodoformmenge allein getötet wurden. Behring selber bezeichnet diese Studien als die Grundlage seiner späteren Arbeiten und Anschauungen über die baktericide resp. antitoxische Wirkung des Blutserums.

Wie der rote Faden in den Seilen der englischen Marine zieht sich durch Behrings sämtliche Arbeiten zur Ätiologie und Bekämpfung der Bakterienkrankheiten der Gedanke, dass im Blute der befallenen Tiere der Krankheitsprozess im wesentlichen verlaufe und dass im Blute der Ausgang derselben entschieden werden müsse. Zuerst suchte Behring diese Bedeutung des Blutes zu fixieren in der Fähigkeit derselben resp. des Blutserums, die pathogenen Bakterien selber zu vernichten, Wie wir oben gesehen haben, misslang dieser Nachweis jedoch vollkommen. Indem Behring (89) sich nunmehr umsah, auf welche andere Eigenschaft des Blutes die Immunität zurückgeführt werden könne, gelangte er zu der höchst bedeutsamen und folgenschweren Entdeckung der antitoxischen Wirkung des Blutserums immunisierter Tiere[1]).

Kitasato (90) hatte ein Kaninchen, welches mit Tetanusbouillonkultur infiziert war, durch Behandlung mit Jodtrichlorid — wie Boer zu gleicher Zeit die Diphtherie der Meerschweinchen — zu heilen und weiterhin die Immunität dieser Tiere durch vorsichtig gesteigerte Gaben vollvirulenter Tetanusbouillonkultur zu erhöhen vermocht. Dieses Tier ertrug die fünffache Dosis[2]) einer Bouillonkultur, welche gesunde Kaninchen in 2 Tagen krank machte und in 4—5 Tagen tötete. Blut dieses Tieres wurde 2 Mäusen in die Bauchhöhle eingespritzt; die eine erhielt 0,2, die andere 0,5 ccm. Diese beiden Tiere wurden 24 Stunden später gleichzeitig mit 2 Kontrollmäusen geimpft und zwar so stark, dass diese

[1]) Blut resp. Blutserum von Tieren ist ebenso vor wie nach Behring als Heilmittel gegen die verschiedensten Infektionskrankheiten versucht worden. Behrings Gedankengang, dass im Blute immunisierter Tiere ein Gegengift vorhanden sei, welches die Wirkung der Bakteriengifte paralisiere, liegt diesen Versuchen fern. Aus diesem Grunde habe ich dieser Versuche nicht Erwähnung gethan.

[2]) So gibt Kitasato an; Behring (Blutserumstherapie II, Seite 47) bezeichnet dasselbe Tier als zum mindesten 100 mal widerstandsfähiger.

Kontrolltiere schon nach 20 Stunden an Tetanus erkrankten und nach 36 Stunden starben. Beide vorbehandelte Mäuse blieben dauernd gesund. Ebenso blieben weitere 6 Mäuse, denen je 0,2 ccm des Serums in die Bauchhöhle eingespritzt waren, trotz der 24 Stunden später erfolgten Infektion dauernd gesund, während Kontrollmäuse gleichfalls in weniger wie 48 Stunden starben. 5 ccm dieses Serums wurden gemischt mit 1 ccm einer Tetanuskultur, von der 0,0001 ccm genügte, um eine Maus in weniger als 2 Tagen zu töten. Diese Mischung blieb 24 Stunden stehen. Dann erhielten von derselben 4 Mäuse je 0,2 ccm, mithin 0,03 ccm der Tetanuskultur, oder mehr als das 300fache der sonst für Mäuse tödlichen Dosis. Sämtliche 4 Mäuse blieben dauernd gesund, die Kontrolltiere starben an 0,0001 ccm der Kultur nach 36 Stunden. Dieses Experiment ist die Grundlage für Behrings Anschauung, dass die Wirkung des Blutserums immunisierter Tiere auf einer Zerstörung des von den Bakterien gebildeten Giftes (antitoxische Wirkung) beruhe. Sämtliche Mäuse aus diesen Versuchen haben späterhin wiederholte Impfungen überstanden, ohne auch nur eine Spur von Erkrankung zu zeigen.

In einer 8 Tage später veröffentlichten Arbeit macht Behring (92) die kurze Angabe, dass in gleicher Weise dem extravaskulären Blute diphtherieimmunisierter Meerschweinchen die Fähigkeit zukommt, das Diphtheriegift unschädlich zu machen.

Noch bevor Behring weitere Belege für seine Anschauungen beibrachte, teilte Ehrlich (92) Untersuchungen mit, welche zwar von anderen Ideen ausgingen, weiterhin aber für die Entwickelung der Immunitätslehre, insbesondere der antitoxischen Wirkung des Blutserums immunisierter Tiere von weitgehendster Bedeutung wurden. In diesen Untersuchungen verwandte Ehrlich giftige Eiweisskörper, die aus dem Pflanzenreiche entstammen. Nämlich das Ricin, das Toxalbumin des Ricinussamen, und das Abrin, das wirksame Prinzip der Jequiritybohne. Am empfindlichsten gegen Ricin sind Meerschweinchen. 0,7 ccm einer Lösung von 1 : 1,500 000 einem Meerschweinchen von 385 g subkutan injiziert, tötete dasselbe innerhalb 11 Tagen. Weniger empfindlich sind die weissen Mäuse. Bei diesen schwankt die Höhe der letalen Dosis, abhängig von Besonderheiten der Rasse, des Alters, der Ernährung und anderen individuellen Verschiedenheiten in ziemlich weiten Grenzen. Berechnet man 1 ccm der injizierten Lösung auf 20 g Lebendgewicht des behandelten Tieres, so führen gelegentlich schon Lösungen von 1 : 750 000 (Dosis letalis minima), sicher aber solche von 1 : 200000 (Dosis certe efficax) binnen 2—4 Tagen den Tod herbei. Durch subkutane Injektionen niedrigerer Dosen von Ricin gelingt es Mäuse ricinfest zu machen. Jedoch hat dieses Verfahren den Nachteil, dass durch die subkutanen Injektionen ausgedehnte Indurationen, Nekrosen und im

Verlaufe derselben Narbenbildungen entstehen, welche die Tiere schwer schädigen. Sicher und ohne jeden Nachteil führt dagegen die Verfütteruug zu dem gewollten Ziele. Eine Ricinlösung wird mit verriebenen Albert-cakes in bestimmten Mengenverhältnissen gemischt. Der Teig getrocknet und an Mäuse verfüttert. In solcher Weise gefütterte Mäuse vertragen 0,02 g Ricin pro Cake von 6,74 g Gewicht; 0,035 g dagegen wirkt im Laufe von 5—6 Tagen tödlich. Beginnt man mit niedrigeren Dosen, so erreicht man schon nach 10 Tagen, dass die tödliche Dosis und deren weitere Steigerung ohne Nachteil ertragen wird. Fortschreitend gefüttert vertrug eine Maus am 25. Tage nach Beginn der Verfütterung eine Ricinmenge, welche nach Koberts Rechnung ausreichen dürfte, einen Menschen zu töten. So gefütterte Mäuse sind nun nicht allein gegen Verfütterung von Ricingift fest, sondern besitzen auch gegen die subkutane Wirkung desselben eine beträchtliche Immunität. Während Lösungen von 1 : 200 000 von Ehrlich als sicher tödliche für nicht behandelte Tiere erkannt wurden, vertragen vorgefütterte Tiere Injektionen von 1 : 1000—1 : 500, ja in seltenen Fällen sogar 1 : 250. Noch evidenter tritt die Ricinfestigkeit lokal am Auge zu Tage, während sonst schon 0,5—1 %ige Lösungen intensive Entzündungen, noch konzentriertere schwere Panophthalmitis hervorrufen, findet man, dass bei den vorgefütterten Tieren schon nach einigen Wochen das Einstreichen einer mit 10 % Kochsalzlösung hergestellten Ricinpaste reaktionslos vertragen wird. Indem Ehrlich die Dosis des Ricins, welche nicht vorbehandelte sicher tötet, auf 20 g Lebendgewicht des Tieres genau bestimmt hatte, gewann er dadurch die Möglichkeit, dem Immunitätsgrade, welche eine Maus durch fortgesetzte Verfütterung erworben hat, einen bestimmten Ausdruck in Zahlen zu geben. So stellte er fest, dass Mäuse am 6. Tage der Verfütterung einen Immunitätsgrad von 13 erworben hatten, d. h. sie ertrugen die 13 fach stärkere Ricindosis als die, welche nicht gefütterte Mäuse sicher tötet. Bei diesen Tieren war die Immunität kritisch eingetreten, denn den Tag vorher (am 5. der Immunisierung) hatte ihre Giftfestigkeit sich nur wenig höher (1, 3) gezeigt, als die nicht behandelter Tiere. Relativ leicht und sicher werden durch Verfütterung niedrigere Immunitätsgrade bis etwa zum 200 fachen erzeugt. Schwer dagegen gelingt es auf diesem Wege ganz hohe Stufen zu erreichen. Erst eine längere Reihe systematisch gesteigerter subkutaner Injektionen, welche auf die Periode der Verfütterung folgen, führt zu diesem Ziele. Zur Erzielung hoher Immunitätsgrade ist die Verwendung grosser Dosen durchaus erforderlich; lange Zeit fortgesetzte kleine erreichen dies Ziel durchaus nicht.

---

[1]) Ehrlich gebührt das Verdienst, als erster zielbewust stärkere Giftdosen, welche über die tödliche hinausgingen, zur Erreichung höherer Immunitätsgrade angewandt zu haben (cfr. Behring, Blutserumstherapie, I, Seite 45 u. ff.).

Beinahe 4 Monate lang wurden Mäuse mit Cakes gefüttert, die einen konstanten Gehalt von 0,03 Ricin enthielten, und erreichten so nach 2 Monaten eine Immunität = 200. 7 Wochen nach dieser ersten Prüfung, bei gleichzeitig festgesetzter Ricinfütterung erhielten, sie eine Injektion der 266 fach tödlichen Dosis. Mit nur ganz geringer Verzögerung trat der Tod ein. Also trotz der weiteren Fütterung von über 7 Wochen mit der gleichen Giftmenge war der schon bestehende Immunitätsgrad nicht wesentlich gesteigert worden. Der jeweilige Immunitätsgrad steht in einem besimmten Verhältnisse zur angewandten Giftmenge. Jedoch erzielen kleinere Dosen in erster Zeit eine relativ raschere und höhere Steigerung als grössere bei vorgeschrittener Immunisierung. Die erworbene Immunität besitzt eine gewisse Beständigkeit. Durch 4 Wochen fortgesetzte Verfütterung hatten Mäuse eine Immunität erworben, welche auch bei niedriger Schätzung sicher über 200 betrug. 6 Monate später vertrugen diese Tiere die Einreibzung einer Ricinpaste in den Konjunktivalsack, an welcher nicht vorbehandelte Tiere innerhalb 3 Tagen zu Grunde gingen. Nach $7^1/_2$ Monaten betrug die Immunität dieser Tiere sicher noch das 50 fache.

Im Blute dieser ricinimmunen Tiere ist in gleicher Weise, wie in dem gegen Tetanus resp. Diphtherie immunisierten Tiere, ein Körper vorhanden, der die Giftwirkung des Ricins aufhebt. Durch die Beimischung des Blutes hochimmuner Tiere wurde eine Ricinlösung 1 : 40 000, also das 5 fache der tödlichen Dosis, von Mäusen ohne jeden Nachteil vertragen. Die Einspritzung des Blutes ricinfester Tiere ist imstande, diesen Tieren Immunität zu verleihen. Die Höhe derselben hängt ab von der Immunität des blutliefernden Tieres, d. h. dem Reichtum desselben an Antiricin und der Menge der zugeführten Flüssigkeit. Bemerkenswert ist dabei, dass die höchste Immunität, welche durch Injektion des Blutes ricinimmuner Tiere erzielt werden kann, nur das 40 fache der sicher tödlichen Dosis beträgt. Die durch solche Schutzinjektion erlangte Immunität hält einige Zeit, jedoch nicht sehr lange an. In gleicher Weise wie mit dem Ricin konnte Ehrlich durch Verfütterung auch mit dem Abrin, dem giftigen Eiweisskörger der Jequiritybohne, und dem Robin Immunität erzeugen und dieselbe durch fortgesetzte Darreichung giftigerer Dosen erhöhen. Im Blute dieser Tiere bildet sich in gleicher Weise ein Antikörper.

Die ersten etwas detaillierten Angaben über die antitoxische Wirkung des Blutserums diphtherieimmunisierter Tiere machte Behring (93) gelegentlich des Londoner Kongresses für Hygiene und Demographie. Genau nach Ehrlichs Vorgang bestimmte Behring damals den Grad der Immunität der Meerschweinchen. Ist ein Meerschweinchen soweit immunisiert, dass es zwar noch an der Stelle der Infektion mit Ödembildung und nachträglicher Infiltration reagiert, bleibt es aber am Leben und wird

es schliesslich ganz gesund, so drückte Behring diesen Grad der Immunität mit der Zahl 1 aus. Die sicher tödliche Dosis der von Behring damals benutzten Kultur betrug 0,025 ccm. Übersteht ein Meerschweinchen die Infektion mit 0,1 cm derselben, so hat es also die Immunität 4 erreicht. Das zu diesen Versuchen hauptsächlich benutzte keimfreie Filtrat 3 Monate alter Diphtheriebouillonkulturen war weniger wirksam, als die Bakterienkultur. Denn ausgewachsene Meerschweinchen starben nach 4—5 Tagen unter den charakteristischen Erscheinungen der Diphtherie erst dann, wenn sie 0,15 ccm (also die 6 fache Dosis der Kultur) subkutan am Rücken injiziert bekamen. Die höchste Immunität, welche Behring damals bei einem Meerschweinchen erzielt hatte, betrug auf diese Weise bemessen 12.

Einen genaueren Einblick in Behrings Arbeitsweise erlangen wir erst in den späteren Veröffentlichungen, welche teils von Behring (94) allein oder mit seinen Mitarbeitern, Wernicke, Boer, Knorr, Kossel, Ehrlich, Wassermann, teils von diesen in Gemeinschaft miteinander gemacht wurden. Zur Gewinnung des Heilserums für Diphtherie wurden damals Meerschweinchen, Kaninchen, Hammel und Schafe, für Tetanus Kaninchen, Schafe und Pferde von Behring bevorzugt. Bei der Wahl dieser Tiere, welche für Heilzwecke wirksames Serum liefern sollen, entsteht die Frage: Sollen solche Tiere gewählt werden, die nicht sehr empfindlich sind für die betreffende Krankheit und infolgedessen, wie es erfahrungsgemäss feststeht, leichter und gefahrloser auf einen hohen Grad von Immunität gebracht werden können, oder werden besser sehr empfängliche Tiere bevorzugt, die nur bei Anwendung ganz besonderer Vorsichtsmafsregeln über die ersten Phasen der Immunisierungsperiode ohne Gefährdung des Lebens hinweg zu bringen sind. Gegenüber dem Diphtheriebazillus[1]) müssen Schafe und Hammel als sehr stark empfindlich, Pferde als weniger empfindlich angesehen werden, umgekehrt verhalten sich diese beiden Tierspezies gegenüber dem Tetanusbazillus. In der gleichen Zeitdauer der Vorbehandlung kann man ein ausgewachsenes Schaf dazu bringen, dass man es ohne irgend welche Gefahr mit dem 5 fachen derjenigen Menge von virulenten Tetanusbazillen infizieren kann, welche nach gleich langer Vorbehandlung ein Pferd verträgt. Prüft man aber das Serum, welches nach gleich langer Vorbehandlung ein tetanusimmunisiertes Pferd und ein gleich lang immunisierter Hammel liefern, so erweist sich das Pferdeserum deutlich wirksamer als das Hammelserum. Der Immunisierungseffekt des Blutes eines Tieres ist nicht davon abhängig, welchen

Behring gibt später eine etwas andere Skala der Empfindlichkeit gegen Diphtheriegift: 1. Ziege, 2. Pferde, 3. Kühe, 4. Schafe, 5. Kaninchen, 6. Meerschweinchen, 7. Hunde, 8. Mäuse, 9. Ratten.

absoluten Grad der Immunität (Ehrlichs Bestimmung) ein Tier durch den Immunisierungsprozess erlangt hat, sondern wie gross die Differenz geworden ist, zwischen dem ursprünglichen Grade der Widerstandsfähigkeit gegen eine Infektionskrankheit und dem hinterher künstlich erhöhten. Aus diesem Grunde bevorzugte Behring damals Schafe und Hammel zur Gewinnung des Diphtherie-Heilserums, Pferde zu der des Tetanus-Heilserums. (Bekämpfung der Infektionskrankheiten. Infektion und Desinfektion, S. 172.)

Diese Thatsachen mögen auch wohl der Grund sein, warum Behring die früher benutzte Bestimmung des Immunitätgrades nach Ehrlich aufgab, welche den des blutliefernden Tieres angab, und dafür eine neue wählte, welche den immunisierenden Wert des Blutserums gegenüber frischen Tieren bestimmte. Zu dem Zwecke werden den immunisierten Tieren Blutproben entnommen und das daraus gewonnene Serum in steigender Menge einer Reihe von Meerschweinchen in die Bauchhöhle oder unter die Haut unter Berücksichtigung des Körpergewichtes derselben eingespritzt, sodass z. B. ein Meerschweinchen im Verhältnis von 0,5 : 100,0 Körpergewicht, ein zweites 1 : 100, ein drittes 2 : 100 bekommt. Einen Tag später werden dann diese Serum-Meerschweinchen mit der gleichen Menge einer 2 Tage lang im Brütschrank gewachsenen Diphtheriebouillionkultur infiziert und zwar mit solcher Menge, dass sie ausgewachsene Meerschweinchen mit Sicherheit in 3—4 Tagen tötet. Bleiben die mit Serum vorbehandelten Tiere am Leben und zeigen sie lokal keine Infiltration (bei Diphtherie), so gilt die angewendete Serummenge zur Immunisierung für genügend. Der Grad der immunitätsverleihenden Wirkung dieses Serums ist durch die Menge ausgedrückt, mit welcher dieser Effekt noch erreicht wird. Falls also bei 0,5 : 100 (1 : 200) die Tiere zwar noch am Leben bleiben, jedoch lokale und allgemeine Krankheitserscheinungen erkennen lassen, während dieselben bei der Dosis 1 : 100 und 1 : 50 fehlen, so wird die immunitätsverleihende Wirkung des Serums angegeben als 1 : 100.

Durch die Injektion des Blutserums eines immunisierten Tieres werden gewisse Eigenschaften und Fähigkeiten desselben auf ein anderes übertragen und zwar geschieht dies in einem quantitativ genau messbaren Grade. Genau entsprechend dem Immunitätsgrade des blutliefernden Tieres gestalten sich damit auch die therapeutischen Erfolge, jedoch in der Weise, dass zur Erzielung von Heileffekten sehr viel grössere Mengen von Serum erforderlich sind, als zur Immunisierung; und zwar sind die zur erfolgreichen Behandlung von infizierten Tieren erforderlichen Serummengen um so grösser, je später nach der Infektion die Behandlung eingeleitet wird. Weitere Erfahrungen haben gelehrt, dass zur Heilung von Tetanus

bei Tieren sehr viel höhere Multipla der immunisierenden Dosis Heilserums notwendig sind, als für die Heilung von Diphtherie unter sonst genau gleichen Bedingungen der Infektion.

Das Serum der gegen Diphtherie resp. Tetanus immmunisierten Tiere hebt die Wirkung einer Infektion mit den betreffenden Bakterien auf, ohne dass es die betreffenden Bakterien selber vernichtet. Diese Wirkung kommt nach Behrings Ansicht dadurch zustande, dass es das von denselben, den Diphtherie- resp. Tetanusbazillen, gebildete Gift unschädlich macht. Die Thatsache, dass noch mit dem zellenfreien extravaskulären Blute solcher immunisierten Tiere die Immunität auf andere frische Tiere übertragen werden kann, gilt weiterhin für Behring als ein schlagender Beweis, dass die Ursache der erworbenen Immunität im Blute und zwar — da auch mit dem Serum die gleichen Erfolge erzielt werden — in den gelösten Bestandteilen des Blutes zu suchen ist. Diese Eigenschaft des Blutserums immunisierter Tiere, welche Behring bei Diphtherie und Tetanus, andere Autoren[1]), wie wir später erwähnen werden, für andere Infektionskrankheiten bestätigt hatten, betrachtet Behring als durchaus charakteristisch und von prinzipieller Bedeutung, und zwar derart, dass die erworbene Immunität aller Infektionskrankheiten auf dieser giftzerstörenden Wirkung des Blutserums der immunisierten Tiere beruhe. Tiere aber, welche eine angeborene Immunität gegenüber einer Infektionskrankheit besitzen, liefern kein Blut, mit dem man andere Tiere heilen oder immunisieren kann. Für die angeborene Immunität hält Behring eine allgemein gültige Erklärung ihres Zustandekommens noch nicht für vorhanden.

In einer späteren gemeinsamen Arbeit mit Knorr gibt Behring (94) diesen seinen Anschauungen weiteren Ausdruck. Obgleich in dieser Arbeit ausdrücklich und allein von Tetanus die Rede ist, so dürfen diese theoretischen Auseinandersetzungen als auch für die Diphtherie in gleicher Weise gültig angesehen werden. Die den Wundstarrkrampf heilende Substanz im Blutserum ist ein chemisch wirksames Agens. Dasselbe ist jedoch nicht soweit erkannt, um eine Aussage darüber machen zu können, welcher Klasse von chemischen Körpern es angehört. Es wird ausschliesslich im lebenden tierischen Organismus gefunden und auch da nur, wenn der-

[1]) Antitoxische Wirkung des Blutserums immunisierter Tiere wurde von Tizzoni und Cattani bei Rabies, von Calmette beim Schlangengift, von G. und F. Klemperer bei Infektion mit dem Streptococcus pneumoniae lanceolatus, von Reichel bei Hunden bei Infektion mit dem Staphylokokkus nachgewiesen. Bei Menschen wurde nach überstandener Infektionskrankheit gleichfalls antitoxische Wirkung konstatiert (Pneumonie, Klemperer, Neisser; Typhus, Stern, Chantemesse und Widal; Cholera, Lazarus, Klemperer, Metschnikoff; Diphtherie, Abel, Klemensiewicz und Escherich).

selbe eine spezifische krankmachende Einwirkung erfahren und dieselbe durch Naturheilung [1]) überstanden hat. Es ist das Produkt einer spezifischen Reaktion des lebenden Organismus auf die von dem Tetanusgift hervorgerufenen biologischen Veränderungen, sei es nun, dass dieses Gift als solches dem in Frage kommenden tierischen Individuum einverleibt wird, oder sei es, dass dasselbe erst im Tierkörper infolge des Eindringens des Tetanusbazillus erzeugt wird. Nur insoweit als das Tetanusgift Reaktionen besonderer Art im Tierkörper hervorruft, nur insoweit wird in diesem Tierkörper die tetanusheilende Substanz produziert. Die Menge der produzierten Heilsubstanz ist nicht von der Menge des inkorporierten oder durch Tetanusbazillen im Körper erzeugten Giftes abhängig, sondern sie ist abhängig von der Stärke der durch das Tetanusgift erzeugten Reaktionen. Durch mehrfaches Überstehen solcher spezifischen Reaktionen häuft sich die Menge der Heilsubstanz im Blute immer mehr an, und wir können diese Anhäufung solange steigern, als wir noch imstande sind, durch das Tetanusgift krankhafte Veränderungen hervorgerufen. Weiterhin berichtet Behring in dieser Arbeit über ein Tetanusheilserum, welches sehr bedeutende Höhe erreicht hatte. Bei der Bestimmung des Wertes desselben ergaben sich sehr grosse Schwierigkeiten, welche die Wirkung dieses Heilserums in charakteristischer Weise beleuchten. In einem Vorversuche hatte Knorr den Wert desselben als 1 : 1,000,000 bestimmt. Diese Zahl besagt, dass eine mit der sicher tödlichen Tetanusgift-Minimaldosis behandelte Maus vor dem Tetanustode geschützt wird, wenn sie $^1/_4$ Stunde nach der Injektion der Giftlösung soviel Tetanusheilserum subkutan injiziert bekommt, dass die Menge dem $^1/_{1000000}$ des Körpergewichtes entspricht. Spritzt man dagegen das Serum statt $^1/_4$ Stunde nach der Giftapplikation $^1/_4$ Stunde vorher ein, so ist die Wirkung eine grössere, nämlich ca. 1 : 5 Millionen. Wählt man aber statt der 1fach tödlichen Minimaldosis die 100fach stärkere und spritzt gleichfalls das Tetanusheilserum $^1/_4$ Stunde später ein, so braucht man zur Verhütung des Tetanustodes nicht etwa die 100fache, sondern die 10000fache Serummenge. Wird wiederum das Serum $^1/_4$ Stunde vor der Injektion der 100fachen der tödlichen Tetanusgift-Minimaldosis eingespritzt, so braucht man zur Verhütung des Tetanustodes zwar auch noch mehr als die 100fache, aber auch weniger als die 10000fache, nämlich etwa die 400—1000fache. Um den Wert eines Tetanusheilserums genau zu bestimmen, ist stets eine grössere Zahl (meist 20) Mäuse notwendig; eine gewisse Zeit vergeht also, um allen diesen

---

[1]) Der Ausdruck Naturheilung erscheint nicht ganz exakt. Denn das Antitoxin wird stets nach dem Überstehen der Krankheit gefunden, gleichgültig, ob dieselbe ohne Zuthun durch medikamentöse Eingriffe, wie Jodtrichlorid etc., oder Injektion des Heilserums zustande gekommen ist.

Tieren die erforderlichen Einspritzungen von Gift resp. Heilserum zu geben. Es ist also nach obigem klar, dass wenn man auch innerhalb kurzer Zeitdauer Tetanusgift und Heilserum vielen Tieren geben will, durch diesen Umstand die genaue Bestimmung des Wertes des letzteren sehr erschwert, sogar unmöglich gemacht wird. Gibt man aber die Seruminjektion mehrere Stunden vor der Giftinjektion, so wächst der Serumbedarf fast genau in dem gleichen Verhältnisse mit dem Ansteigen der Giftdosis. Die Genauigkeit ist eine vollständige, wenn die Seruminjektion 24 Stunden vor der Giftapplikation vorgenommen wird. Für die Verhütung des Tetanustodes bei einer mit der 100fachen der tödlichen Minimaldosis vergifteten Maus genügt das 100fache derjenigen Serummenge, die zur Immunisierung gegen die einfache Minimaldosis erforderlich ist, falls man die Seruminjektion 24 Stunden vor der Vergiftung macht [1]. Auf Grund dieser Auseinandersetzungen behauptet Behring, dass eine Vergleichung der von verschiedenen Seiten hergestellten Heilserumsorten nur dann möglich sei, wenn allen diesen Verhältnissen Rechnung getragen würde.

Dieses Serum, welches am 23. November 1892 vom tetanusimmunisierten Pferde gewonnen wurde, hatte in diesem Sinne einen Immunisierungswert von 1 : 5000000. 14 Mäuse wurden am 9. Januar 1893 mit einer als sicher tödlich erkannten Tetanusgiftdosis infiziert. 24 Stunden später waren 12, nach weiteren 4 Stunden sämmtliche Tiere tetanisch erkrankt. 4 Tiere wurden sich selber überlassen. Die 10 übrigen wurden nach Ausbruch der Krankheit mit diesem Serum behandelt. Die zur Behandlung gewählte Serumdosis betrug bei 6 Mäusen 0,4 ccm, bei 4 Mäusen 0,04 ccm, auf das Körpergewicht dieser Tiere berechnet im letzteren Falle also 1 : 500. Die Behandlung mit diesen Dosen wurde an mehreren Tagen hintereinander fortgesetzt. Das Resultat war folgendes: Sämtliche 4 Kontrollmäuse waren bis zum 15. Januar an typischem Tetanus gestorben. Die behandelten 10 Mäuse sind ebenfalls sämtlich am Leben geblieben. Bei 2 von den geheilten war schon am 20. die Heilung ziemlich perfekt; bei den übrigen war die restitutio ad integrum erst im Laufe von 3 Wochen ganz allmählich eingetreten [2]. Dieses genau geprüfte Tetanusheilserum vom 23. November 1892 benennt Behring, wie er selber sagt, ganz willkür-

[1] Diese grossen Unterschiede der Menge, in welchen das Serum erforderlich ist, je nach der Zeitdauer und der Aufeinanderfolge des Heilserums zur Giftdosis, um eine Infektion bei Tieren zu verhüten, machen es durchaus unwahrscheinlich, dass innerhalb des lebenden Organismus Heilserum und Gift direkt als chemische Agentien aufeinander wirken, sie lassen eher die Annahme gerechtfertigt scheinen, dass sich zwischen die Wirkung dieser beiden Körper noch ein drittes Moment einschiebt, und zwar der lebende Organismus selber.

[2] Nach späteren Ausführungen Behrings (Blutserumtherapie II S. 51) ist dieser günstige Ausgang dem Umstande wohl zuzuschreiben, dass die Giftdosis, welche innerhalb 6 Tagen die Kontrolltiere tötete, etwas knapp bemessen gewesen ist.

lich als Normal-Tetanusheilserum und bezeichnet seinen Wert mit der Zahl 1. Als Normalserum soll es deswegen bezeichnet werden, weil sein relativ hoher Wert genau bestimmt ist, es haltbar gemacht, also in grösserer Menge dauernd vorrätig ist, damit danach der Wert später zu erzielender Serumarten mit grösserer Leichtigkeit bestimmt werden könne. Besitzt ein anderes Serum grössere Wirkung, so würde es mit dem entsprechenden Multiplum dieses Normalserums am einfachsten bezeichnet werden.

Als Diphtherie-Normalheilserum bestimmte Behring (95) zuerst ein solches, welches den tödlichen Ausgang der Vergiftung eines Meerschweinchens von mittlerem Körpergewicht (ca. 500 g) mit 0,8 ccm von Behrings altem Diphtheriegift verhütet, wenn es $^1/_4$ Stunde vor der subkutanen Injektion der Giftlösung demselben Meerschweinchen an einer von der Giftinfektionsstelle entfernten Hautpartie in einer Menge von 1 : 100 Körpergewicht (ca. 5 ccm) eingespritzt wird. 0,8 ccm von Behrings altem Diphtheriegift tötet Meerschweinchen sicher in 2—3 Tagen. Dieses Diphtheriegift ist seit Jahren unverändert von gleicher Stärke geblieben. Deswegen ist sein Gebrauch vorzuziehen dem frischer oder auch älterer Kulturen, welche nur schwer in gleichmässiger Giftstärke zu erzielen sind. Spritzt man Meerschweinchen, welche mit dem zehnfachen der tödlichen Minimaldosis einer zweitägigen Diphtheriebouillonkultur infiziert, sind an einer beliebigen anderen Körperstelle von diesem Normaldiphtherieheilserum soviel unter die Haut, dass auf das Körpergewicht dieser Tiere berechnet 1 : 5000 Serum kommt, so sterben dieselben nicht an der Infektion. Sie werden noch krank, es bildet sich an der Infektionsstelle eine nekrotisierende Entzündung, welche meist erst nach Wochen in Heilung übergeht. Werden stärkere Dosen Heilserum eingespritzt, so wird der Krankheitsverlauf milder; bei 1 : 500 ist weder lokal noch allgemein eine krankmachende Wirkung zu beobachten.

Letzthin (96) wurde als Normal-Diphtherieheilserum ein solches bestimmt, von dem 0,1 ccm genügen, um die 10fache tödliche Giftmenge unschädlich zu machen. Um den Wert eines Heilserums zu bestimmen, wird die 10fach tödliche Dosis also z. B. 1,0 ccm mit verschiedenen Mengen des zu untersuchenden Blutserums z. B. 0,3; 0,25; 0,2; 0,1 ccm gemischt und die 5 Mischungen 5 verschiedenen Meerschweinchen injiziert. Erkranken diese sämtlichen 5 Tiere, so ist das Serum sehr stark minderwertig, ebenso auch, wenn die mit höheren Dosen behandelten gesund bleiben und genesen, die mit niederen aber erkranken und sterben; erst dann wird ein Serum als genügend stark angesehen, wenn 0,1 ccm des Heilserums jede lokale Erkrankung auch bei Applikation der 10fach stärkeren Giftdosis verhindert. Behring und Ehrlich haben weiterhin den Ausdruck festgesetzt, dass 1 ccm Normalserum eine Immunisierungseinheit enthalte.

Wie oben gesagt, hatte Behring ursprünglich angenommen, dass die erworbene Immunität stets und zwar ausschliesslich auf der antitoxischen Wirkung des Blutserums beruhe. Erfahrungen, die er selber an hochgradig immunisierten Tieren machte, führten ihn dazu, diesen exklusiven Standpunkt (97) aufzugeben. Es stellte sich nämlich heraus, dass bei hochgradig tetanusimmunisierten Schafen das Antitoxin aus dem Blute mit der Zeit verschwindet, ohne dass deswegen die Immunität dieser Tiere aufhört. Derartige Tiere konnten sogar einen höheren Grad von Immunität noch besitzen als zu einer Zeit, wo die Antitoxinbildung in ihrem Blute ihr Maximum erreicht hatte. Seine Anschauung, dass die erworbene Immunität ausschliesslich bedingt sei durch die antitoxische Wirkung eines im Blute gelösten, durch die vorhergegangenen Infektionen und Reaktionen gebildeten chemischen Agens (Ehrlichs passive Immunität), musste Behring jetzt einschränken und zur Erklärung der erworbenen Immunität einräumen, dass durch diese Infektionen auch eine Veränderung in der Empfindlichkeit der lebenden Teile der Zellen des Körpers dem Tetanusgift gegenüber zu stande komme, dass also auch bei der erworbenen Immunität eine Beeinflussung der Zellen stattfindet, welche über die Dauer der Antitoxinwirkung noch Schutz gegen die Infektion verleiht. (Ehrlichs Gewebs- oder aktive Immunität.)

Andere Versuche an gegen Tetanus in hohem Grade immunisierten Pferden zeigten in gleicher Weise, dass trotz starker Antitoxinanhäufung im Blute diese Tiere doch gegen das Gift überempfindlich sein können. Ein tetanusgift-behandeltes Pferd kann in 1 ccm seines Blutes genug Antitoxin besitzen, um eine solche Giftmenge für normale Pferde unschädlich zu machen, von welcher ein Bruchteil genügt, um das antitoxinliefernde Pferd selber zu töten. Diese Thatsache beweist, dass Gewebsimmunität und Antitoxinproduktion durchaus nicht parallel gehen; es liegt also auch die Wahrscheinlichkeit nahe, dass diese beiden Eigenschaften nicht in direktem Zusammenhange stehen.

Bis jetzt haben wir uns, mit einer einzigen Ausnahme, beschränkt, die Hauptergebnisse zusammenzustellen, welche von Behring und seinen Mitarbeitern beigebracht wurden, um die Bedeutung der antitoxischen Wirkung des Blutserums für die Erklärung der erworbenen Immunität hervorzuheben und auf diesem Wege eine neue Behandlung gewisser Bakterienkrankheiten anzubahnen. Denn welchen Standpunkt man auch zu Behrings theoretischen (allgemein-pathologischen) Anschauungen nehmen mag, das Verdienst muss ihm jeder zuerkennen, dass er auf grund dieser Anschauungen eine höchst merkwürdige biologische Thatsache gefunden hat, welche weitab von dem Gedankenkreise aller bis dahin gültigen Ideen über Immunität gelegen hat, und das weitere höhere, dass

es ihm mit eiserner Konsequenz gelungen ist, diese Entdeckung von theoretisch-fraglichem Werte trotz der grössten Schwierigkeiten zu einer Thatsache von der eminentesten praktischen Bedeutung auszubauen.

Im allgemeinen wurden die positiven Angaben Behrings, welche als Grundlage für seine Anschauungen dienen, von allen Nachuntersuchungen bestätigt. Es seien deswegen im folgenden nur diejenigen Punkte hervorgehoben, in denen die Behring'schen Ausführungen im wesentlichen durch weitere Erkenntnisse geändert wurden. In seiner ersten Mitteilung nahm Behring an, dass bei der Zumischung des Heilserums zu dem spezifischen Bakteriengifte eine Zerstörung des letzteren stattfände. Gegen die Richtigkeit dieser Anschauung führt Buchner (98) folgendes Experiment an: 23 Mäuse erhalten im Durchschnitte injiziert pro Tier 14 mgr trockenes Tetanusgift. Da bereits $^1/_{10}$ mgr pro Tier zur Tödung ausgereicht hätte, erhalten diese Mäuse somit das 140fache der tödlichen Dosis. Um letztere Wirkung zu vermeiden, werden also den 14 mgr Tetanusgift 1,35 gr trockenen Antitoxins zugesetzt. Diese Mischung beider Körper wird zu den Injektionen verwendet, nachdem dieselbe bei einigen Versuchen vorher längere Zeit in Kontakt gelassen war, um den beiden Stoffen Gelegenheiten zu geben, eventuell schon in vitro aufeinander einzuwirken. Durch diese erwähnte Beimischung wird nun die Wirkung des Tetanusgiftes bei Mäusen fast vollständig paralysiert. Von den 23 geimpften Mäusen blieben 9 vollständig intakt, 11 erkrankten leicht an einem chronisch verlaufenden Tetanus, und nur 3 erlagen der Infektion. Vom Behring'schen Standpunkte der Giftzerstörung wäre zu schliessen, dass das Antitoxin jedenfalls den allergrössten Teil der pro Tier zugeführten 14 mgr Tetanusgift, sicherlich mehr als 13,9 mgr vernichtet haben musste, da anderenfalls der verbliebene Rest von $^1/_{10}$ mgr pro Tier in jedem Falle hingereicht hätte, die Mäuse zu töten. Spritzte man nun genau die gleichen Mengen Tetanusgift und Heilserum 23 Meerschweinchen ein, so war der Erfolg, trotzdem dass das Gewicht meistens das 18fache der Mäuse war, ein ganz anderer. Von diesen 23 Meerschweinchen erlagen 8 an ausgesprochenem Tetanus, 12 zeigten chronisch verlaufende tetanische Symptome und nur 3 blieben dauernd gesund. Die Wirkung der Injektionen war also bei den grösseren Meerschweinchen eine viel stärkere als bei den kleineren Mäusen; sie war eine ganz unverhältnismässig starke. Das Antitoxin leistst also im Organismus der Meerschweinchen eine sichtlich geringere Gegenwirkung im Vergleiche zu derjenigen, die es im Körper der Maus dem Tetanusgift gegenüber entfaltet. Daraus schliesst Buchner: Die beiden Stoffe, Heilserum und Bakteriengift, wirken nicht direkt aufeinander, es findet keine giftzerstörende Einwirkung des Antitoxins auf das Tetanusgift statt, weder in vitro noch innerhalb des Körpers, sondern

die beiden Stoffe wirken nur durch Vermittelung der Organisation des Tierkörpers, indem beide den Organismus, die Gewebe, die Zellterritorien in entgegengesetztem Sinne beeinflussen. Dieser Einfluss kann beim Antitoxin offenbar nur als ein immunisierender aufgefasst werden. Dieselbe Anschauung, dass eine direkte Einwirkung des Serums auf das spezifische Gewicht nicht existiert, dass das Serum nur als Verbreiter und Träger des immunisierenden Prinzipes anzusehen ist, vertritt auch Contanni (100). Tizzoni und Cattani (101) fassen gleichfalls die Wirkung der Antikörper als eine immunisierende auf. Roux und Vaillard (102) lassen diese Frage offen: Dans de pareilles conditions il est donc très malaise de savoir si un animal qui reçoit un mélange de sérum et de culture filtré reste indemne parceque le poison n'existe plus dans le liquide inoculé ou bien parceque le sérum immunisant a rendu ses cellules insensibles à la toxine, qui reste alors sans effet.

Vaillard und Rouget (102) hatten gezeigt, dass die reinen Tetanussporen überhaupt nicht im Körper, auch der empfindlichsten Tiere, auszukeimen, also auch keine Infection hervorzurufen vermögen. Kaninchen vertragen die Infektion mit Tausenden von Tetanussporen, wenn dieselben frei von Gift und ohne jede weitere Alteration eingeimpft werden. Erst wenn Gewebestörungen gemacht, wenn Fremdkörper, besonders Bakterien (bakteries favorisants) hinzukommen, keimen die Sporen aus und erzeugen den Tetanus. Spritzt man Tetanusbouillonkultur empfindlichen Tieren ein, so gehen die Bakterien im Tierkörper zu Grunde, schon bevor die ersten Krankheitssymptome erscheinen. Diese Tiere erliegen einer Intoxikation und nicht einer Infection. Roux und Vaillard (101) wiesen nach, dass Kaninchen, welche mit giftfreien Tetanussporen und begünstigenden Bakterien gleichzeitig uud dann mit Heilserum behandelt wurden, sehr viel schwerer zu heilen waren als solche Tiere, welche mit reinen Bakterienkulturen inficiert waren. Auf die hohe Bedeutung, welcher die Association mit pathogenen und nicht pathogenen Bakterien bei der Diphtherieinfektion in bezug auf diesen Punkt zukommt, hat Roux (103) besonders aufmerksam gemacht. Behring hat diesen Verhältnissen beim Tetanus gar keine, bei der Diphtherie entschieden nur zu geringe Bedeutung beigemessen.

Von der grössten theoretischen und auch praktischen Bedeutung für die Erkenntnis der Antikörper sind Ehrlichs schon oben erwähnte Arbeiten über diesen Gegenstand, deren Einfluss auf Behring selber und dessen Anschauungen in den späteren Arbeiten desselben klar zu Tage tritt. Der ersten haben wir schon gedacht und darauf hingewiesen, dass Ehrlich den ersten Versuch gemacht, dem Immunitätsgrad in Zahlen Ausdruck zu geben. An den mit Ricin und Abrin immunisierten Mäusen stellte Ehrlich (105) weitere Untersuchungen an über

Vererbung der Immunität. Zuvörderst konstatierte er, dass ein hochgradig abrinimmuner Mäusebock mit einer normalen Mutter eine Nachkommenschaft erzeuge, welche auch nicht die geringste Spur von Immunität besitzt. Das Idioplasma der Spermatozoen ist nicht imstande, die Immunität zu übertragen. Dagegen wird durch die Mutter eine ausgesprochene Immunität auf die Nachkommenschaft vererbt, welche jedoch nicht sehr stabiler Natur ist. Ehrlich unterscheidet von Anfang an, im Gegensatz zu Behring, zwei Arten von Immunität, von denen er die eine aktive, die andere als passive bezeichnet. Bei der ersten Form, der Immunität κατ' ἐξοχήν, handelt es sich um eine eigenartige Adaption des Organismus, die in vielen Fällen, insbesondere beim Ricin und Abrin durch eine ausserordentliche Stabilität charakterisiert ist. Bei der zweiten Form der Immunität handelt es sich um die passive Zufuhr schon fertig gebildeter Antikörper. Wenn es auch gelingt auf diesem Wege (durch Zufuhr von Antikörpern) einem bestimmten Organismus sofort beliebig hohe, oft staunenswerte Grade der Immunität zu verleihen, so ist diese Art der Festigung der Natur der Sache nach eine zeitlich eng begrenzte. Sobald der Antikörper ausgeschieden ist — dies erfolgt je nach der Art zwischen 30—60 Tagen — ist selbstverständlich jede Andeutung von Immunität erloschen. Die Immunität, welche bei der Nachkommenschaft immuner Mütter beobachtet wird, gehört zur zweiten Kategorie, der passiven Immunität, und beruht auf einer Mitgabe des maternen Antikörpers. Aus der Paarung der Nachkommenschaft immuner Eltern schliesst Ehrlich dann weiter, dass ebensowenig wie das Sparmatozoon die Eizelle die Immunität übertragen kann. Die Nachkommenschaft giftfester Tiere besitzt noch nach 6—8 Wochen eine ausgesprochene Immunität. Bei erwachsenen Tieren bleibt eine Immunität, welche auf Antikörpern beruht, nicht sehr lange bestehen, sie geht in den ersten 6 Wochen sehr bedeutend, manchmal vollständig zurück. Dieser Widerspruch konnte nur dadurch gelöst werden, dass die Antistoffe im jugendlichen Organismus besser konserviert oder durch eine Zufuhr von aussen her ergänzt wurden. Als eine solche Quelle konnte naturgemäss einzig und allein nur die Milch in Betracht kommen. So ergibt sich ein Versuch, der gleichzeitig diese Doppelfrage erledigt. Es ist dies der Vertauschungs- oder Ammenversuch. Den Jungen werden nämlich die Mütter vertauscht d. h. normalen Jungen eine immune Amme und umgekehrt zugesetzt. Während die von einer immunen Mutter geworfenen Jungen, welche von der Mutter eine Summe von Antikörpern mitbringen, bei der Säugung durch eine nicht immune Mutter an Immunität einbüssen, gewinnen solche Jungen, welche von empfindlichen Müttern geworfen, aber von immunen Ammen gesäugt werden. Diese wichtige Thatsache, welche Ehrlich zuerst bei den giftigen Pflanzeneiweissen,

Ricin und Abrin konstatiert hatte, wurde auch für Bakteriengifte bestätigt, und in einer späteren gemeinsamen Arbeit mit Hübener (105) gegenüber den gegenteiligen Behauptungen von Charrin und Gley, sowie von Tizzoni und Cattani durch weitere Beweise erhärtet.

Zur Heilung einer schon bestehenden Infektion sind bedeutend grössere Mengen von Antikörpern notwendig als zur Immunisierung und zwar nimmt die erforderliche Menge sehr rapid zu mit dem längeren Bestehen der Krankheit. Desgleichen hatte sich herausgestellt, dass zu einer Beeinflussung einer experimentellen Tetanuserkrankung sehr viel höhere Multipla der immunisierenden Serummenge notwendig sind, als zu der einer Diphtherieinfektion. Um die Antikörper in grösseren Mengen zu gewinnen, stehen zwei Wege offen. Der erste war der, die Menge resp. die Stärke derselben im Blute der die Antikörper liefernden Tiere zu mehren; der zweite, die Antikörper aus dem Blutserum, in welchem sie mit vielen gleichgültigen Körpern und zwar wahrscheinlich in relativ geringer Menge gemischt waren, auszufällen und so zu konzentrieren. Behring wählte den ersten Weg. Denn obgleich er den Antikörper als ein chemisch wirksames Agens auffasste, so war er sich doch wohl bewusst, dass die chemische Natur uns vollständig unbekannt sei. In dieser Thatsache lag die grosse Gefahr, dass durch chemische Eingriffe der Antikörper alteriert und die Wirkung desselben herabgesetzt werden könne. Roux und Vaillard, (102) Tizzoni und Cattani, (106) Aronson (107) haben versucht, den fraglichen Antikörper aus dem Blutserum, Ehrlich und Brieger (108), sowie Brieger und Cohn (109) ihn aus der Milch darzustellen. Diese Versuche lassen einstweilen keine weitergehende Bedeutung, weder in praktischer noch in theoretischer Beziehung erkennen. Behring bestimmte im allgemeinen, dass die Antikörper sehr widerstandsfähig seien gegen chemische und physikalische Einflüsse, über die Herkunft derselben spricht er sich ebensowenig aus wie über ihre Natur. Buchner dagegen nimmt an, dass die Antikörper wegen ihrer ausschliesslichen Beziehungen zu bestimmten Bakteriengiften ebenso wie diese selber aus den entsprechenden Bakterienzellen herstammen, also gleichfalls Bakterienprodukte seien, welche jedoch im Organismus umgewandelt seien.

Ausser bei Tetanus und Diphtherie der immunisierten Tiere behauptet Behring auch noch im Blute der gegen Streptokokkeninfektion immunisierten Tiere antitoxische Wirkung nachgewiesen zu haben. Bis jetzt hat er aber hierüber noch keinen genauen Aufschluss gegeben. Die gleiche antitoxische Wirkung des Blutserums immunisierter Tiere wurde von Tizzoni und Cattani bei Rabies, von Calmette beim Schlangengilfte, von G. und F. Klemperer bei Infektion mit dem Streptococcus lanceolatus, von Reichel bei Infektion von Hunden mit dem Staphylokokkus pyogenes

nachgewiesen. Bei Menschen wurde nach überstandener Infektionskrankheit gleichfalls antitoxische Wirkung konstatiert [Pneumonie (Klemperer, Neisser); Typhus (Stern, Chantemesse und Widal); Cholera (Lazarus, Klemperer, Metschnikoff); Diphtherie (Abel, Klemensiewicz und Escherich)]. Die vielen Arbeiten, welche nach Behrings ersten summarischen Mitteilungen den von ihm gezeigten neuen Gedankengang verfolgten, haben unsere theoretische Erkenntnis über das Wesen der Antikörper kaum gefördert und auch bis jetzt keine praktischen Erfolge erkennen lassen.[1])

Behring hat von Anfang an bei allen seinen Arbeiten den praktischen Standpunkt hervorgehoben, dass es ihm mit seinen Studien daran gelegen sei, spezifische Heilmittel gegen Bakterienkrankheiten zu finden. Die spezifische Natur der Antikörper scheint im allgemeinen festzustehen. Nur behauptet Roux, dass das Tetanusserum auch gegen das Schlangengift immunisiere, welcher Angabe von Ehrlich widersprochen wird.

Zu Heilzwecken sind diese Antikörper nur gegen Tetanus und Diphtherie bisher in grösserer Ausdehnung verwandt worden. In Deutschland und ebenso auch in Frankreich hat die Verwendung des Tetanusheilserums bei schweren Fällen keinen Erfolg gehabt. Aus Italien werden mehrere Heilerfolge berichtet, zum Teil sind das aber auch solche Erkrankungen, welche bei jeder Behandlung d. h. spontan ausheilen. Seit bald einem Jahre ist das Diphtherie-Heilserum in die allgemeine medizinische Praxis eingeführt. Die klinische Medizin hat sich in den letzten Jahren gewöhnt die Bakteriologie und deren Früchte mit scharf kritischen Augen angesehen. Alle, auch die vorsichtigsten Berichte über die Anwendung des Diphtherie-Heilserums müssen zugeben, dass mit der Einführung desselben die Sterblichkeit an Diphtherie gesunken, der Krankheitsverlauf milder geworden ist. Weniger vorsichtige sind jetzt schon geneigt, diese Änderung auf die Wirkung des Heilserums zurückzuführen und Dank hierfür Behring, dem Entdecker und Begründer dieser neuen Therapie zu zollen.

[1]) Behrings ursprüngliche Anschauung, dass die erworbene Immunität auf einer antitoxischen Wirkung des Blutserums beruhe, darf heute sowohl durch seine eigenen Erfahrungen als durch eie Buchners als widerlegt betrachtet werden.

7.

# Immunität der Tiere.

Von

**M. Casper,** Höchst.

---

## I. Abteilung.

Wie bei den Menschen, so beobachtet man auch bei den Tieren gegen gewisse Infektionskrankheiten Unempfänglichkeit, Immunität, welche entweder angeboren oder durch das Überstehen der Krankheit bedingt, also im Laufe des Lebens erworben sein kann. Die angeborene oder natürliche Immunität kommt entweder ganzen Tiergattungen zu, »Gattungsimmunität«, oder sie betrifft nur einzelne Individuen einer im übrigen für diese bestimmte Infektionskrankheit empfänglichen Tierspezies und wird dann wohl auch als individuelle Immunität bezeichnet. Die Gattungsimmunität, deren Ursache bisher noch nicht aufgeklärt ist, besteht darin, dass ganze Tiergattungen von Natur aus gegen gewisse Krankheiten unempfänglich sind; so sind Rinder gegen Rotz, Pferde und Schafe gegen Lungenseuche, Pferde gegen Rinderpest, Hunde gegen Schweinerotlauf und Milzbrand, Hühner gegen Starrkrampf, Hunde gegen Hühnertuberkulose immun. Die Gattungsimmunität lässt sogar Unterschiede bei den Unterrassen einer Gattung erkennen. Die deutschen Landschweine sind für Rotlauf viel weniger empfänglich als die übrigen Schweinerassen, Feldmäuse sind im Gegensatz zu den Hausmäusen gegen Mäuseseptikämie immun, Hausmäuse und weisse Mäuse umgekehrt immun gegen Rotz. Die individuelle Immunität, die Unempfänglichkeit einzelner Tiere bei dem Herrschen einer Seuche in einem Bestande wird gelegentlich beobachtet, z. B. bei der Maul- und Klauenseuche, ohne dass man imstande ist, eine Ursache oder Erklärung dafür ausfindig zu machen.

Im Gegensatze zu der angeborenen oder natürlichen Immunität schliesst sich die erworbene Immunität an das Überstehen einer Infektionskrankheit an. Diese erworbene Immunität kann entweder für das ganze Leben andauern oder nur für einen gewissen Zeitraum. Tiere, welche die Rinderpest, die Lungenseuche, die Schafpocken, die Brustseuche oder den Rauschbrand durchgemacht haben, sind der Regel nach davor geschützt, abermals in dieselbe Krankheit zu verfallen. Bei anderen tierischen Infektionskrankheiten ist der durch das Überstehen derselben bedingte Schutz nur von kurzer Dauer oder inkonstant. Die einmalige Erkrankung an der Staupe erzeugt bei Hunden gewöhnlich für längere Zeit Immunität gegen dieselbe, doch kommen auch Ausnahmen von der Regel vor, indem einzelne Hunde mehrmals erkranken. Die Maul- und Klauenseuche bedingt zwar in vielen Fällen einen mehrjährigen oder auch lebenslänglichen Schutz, indes beobachtet man auch zuweilen, dass die Seuche innerhalb eines Jahres zweimal dieselben Tiere betrifft. Die erworbene Immunität kommt weiterhin beim Milzbrand, bei der Druse, beim Schweinerotlauf, bei der Hühnercholera vor, indes lassen sich über die Dauer des Schutzes bei diesen Krankheiten keine genauen Angaben aufstellen.

Die Thatsache, dass durch das Überstehen einer Krankheit Immunität gegen dieselbe erworben werden kann, hat schon frühzeitig auf den Gedanken geführt, einen praktischen Gewinn daraus zu erzielen. Man hat versucht, Tiere mit Krankheitskeimen künstlich zu infizieren, um dadurch Schutz gegen eine etwa später erfolgende natürliche Infektion herbeizuführen. Dies Verfahren der Infizierung kann natürlich nur dann einen praktischen Wert beanspruchen, wenn die dadurch erzeugte Krankheit keine Gefahr für das Leben des Tieres einschliesst und keine dauernde Störung der Gesundheit zurücklässt. Diese Art der Immunität wird als »künstliche Immunität« und das Verfahren, dieselbe hervorzurufen, als Schutzimpfung bezeichnet.

Seit den ersten Impfungen Jenners (1796) bei den Pocken des Menschen ist man unablässig bemüht gewesen, die Schutzimpfung bei den verschiedensten Infektionskrankheiten in Anwendung zu bringen. Aber erst seitdem es durch die bahnbrechenden Forschungen Pasteurs und Kochs und deren Mitarbeiter gelungen ist, die Krankheitserreger zum Teil kennen zu lernen und deren Produkte darzustellen, hat dieses Bestreben eine zielbewusste Richtung erhalten. Im Laufe der Jahre sind zahlreiche Immunisierungsmethoden vorgeschlagen und versuchsweise angewendet worden, viele derselben haben sich praktisch nicht bewährt, über den Wert vieler anderen Methoden sind die Meinungen heute noch geteilt. Bei dieser Sachlage ist es unmöglich, ein abschliessendes Urteil über die Brauchbarkeit der Schutzimpfungen abzugeben, zumal gerade auf diesem

Gebiete neuerdings die Forschungen im besten Flusse sind. Aus diesem Grunde wird es auch angebracht erscheinen, von einer umfassenden Wiedergabe aller zu diesem Zwecke angestellten Versuche abzusehen und sich auf eine gedrängte Übersicht der leitenden Gesichtspunkte und Hauptdaten zu beschränken.

Um den Infektionsstoff in einer Form in den Tierkörper einzuführen, welche Schutz gewährt, dabei aber das Leben des Tieres nicht gefährdet, muss derselbe vorher in seiner Virulenz abgeschwächt werden. Von den Methoden, mit Hilfe deren man das virulente Material abzuschwächen vermag, sind besonders folgende zur Anwendung gelangt.

1. Die Abschwächung (Mitigation) vermittels hoher oder niedriger Temperaturen basiert auf der Erfahrung, dass alle Bakterien bei Überschreitung ihres Temperatur-Maximums und -Minimums an Virulenz verlieren und schliesslich ganz unwirksam werden. Der erste, welcher dieses Verfahren ausübte, war Toussaint (1880), der Milzbrandblut 10 Minuten lang auf 55° C. erwärmte und sodann unmittelbar als Impfstoff benutzte. Ein Jahr später benutzte Pasteur diese Methode in ausgedehnter Weise bei der Milzbrandschutzimpfung, indem er die Milzbrandbazillen bei einer Temperatur von 42—43° C. züchtete. Je nachdem er die Kultur 24 Tage oder nur 12 Tage dieser Temperatur aussetzte, erzielte er einen stark und einen weniger stark abgeschwächten Impfstoff. Der erstere (premier vaccin) erwies sich als ganz ungefährlich für Schafe, erzeugte aber keine volle Immunität; der zweite dagegen (deuxième vaccin) war für sich noch zu gefährlich. Dadurch aber, dass die Tiere zuerst mit dem premier vaccin und 10—14 Tage darauf mit dem deuxième vaccin eingespritzt wurden, erzeugte Pasteur Immunität. Dasselbe Prinzip befolgten Arloing, Cornevin und Thomas bei der Bereitung des Impfstoffes gegen Rauschbrand.
2. Abschwächung durch Eintrocknung. Hierauf beruht unter anderem das Pasteur'sche Verfahren der Wutimpfung. Das getrocknete Rückenmark eines tollwutkranken Kaninchens wird in Stücke zerschnitten und freischwebend in Flaschen aufgehängt, deren Böden mit Ätzkalistücken bedeckt sind, dabei wird die Temperatur konstant auf 20° C. gehalten. Bei dieser Prozedur trocknen die Stücke zu bandartigen Streifen ein und verlieren immer mehr ihre Virulenz. Werden nun die Tiere zuerst mit einem sehr abgeschwächten, d. h. also stark eingetrockneten Virus, dann mit einem weniger abgeschwächten und zuletzt mit einem sehr starken Virus geimpft, so gelingt es, Immunität gegen Tollwut zu erzielen.

3. Die längere Fortzüchtung der Bakterien auf künstlichem Nährboden. Es ist das Verdienst Pasteurs, zuerst nachgewiesen zu haben, dass der Erreger der Hühnercholera, wenn er in alkalischer Hühnerbouillon fortgezüchtet ist und die Kulturen Monate lang unter Luftzutritt gestanden haben, bei Hühnern appliziert, nur lokale Erscheinungen hervorruft. Nach dem Überstehen der lokalen Erkrankung zeigten sich die Hühner gegen die Impfung mit den wirksamsten Hühnercholerabakterien immun.
4. Die Durchführung des Infektionsstoffes durch den Körper von Tieren anderer Spezies. So hat Pasteur gefunden, dass die Bakterien des Schweinerotlaufs, welche für junge Schweine edler Rassen ein äusserst virulentes Material bilden, die Virulenz für Schweine verlieren, wenn man sie zunächst Kaninchen einimpft und dann aus dem Kaninchenkörper weiter züchtet. Ein ähnliches Prinzip ist von Pasteur auch gegenüber dem Hundswutgifte versucht worden.
5. Die Abschwächung durch Chemikalien. Es giebt eine Reihe von chemischen Körpern, die, mit virulenten Bakterienkulturen längere oder kürzere Zeit in Berührung gebracht, dieselben abschwächen. Diesbezügliche Versuche sind mit Karbolsäure (Toussaint), doppeltchromsaurem Kali (Chamberland und Roux), Jodtrichlorid (Behring) und anderen Desinfizientien gemacht worden.
6. Die progressive Einführung immer stärkerer Infektionsstoffe. Es werden anfangs ganz abgeschwächte Bakterien oder deren Produkte in starker Verdünnung eingeimpft, allmählich steigert man die Quantität und Virulenz des Impfstoffes. Auf diese Weise werden neuerdings von Behring die Tiere gegen Tetanus und Diphtherie immunisiert.

Welche Bedeutung die Schutzimpfung für die tierischen Infektionskrankheiten hat und welche Fortschritte neuerdings auf diesem Gebiete gemacht sind, ergiebt sich am besten bei der Besprechung der einzelnen in Betracht kommenden Tierseuchen.

## 1. Milzbrand.

### Litteratur.

1. Fröhner, Lehrbuch der allgem. Therapie, S. 134.
2. Dammann, Gesundheitspflege der Haustiere.
3. Kitt, Wert und Unwert der Schutzimpfungen.
4. Hutyra, Jahresbericht über das Veterinärwesen in Ungarn von Dr. Hutyra in Budapest. 4. Jahrgang, 1892. Budapest 1894.

5. Chamberland, Resultats pratiques des vaccinations contre le charbon et le rouget en France. Annales de l'institut Pasteur 1894, p. 161.
6. Beresow, Schutzimpfungen gegen Milzbrand im Saratow'schen Gouvernement. Petersburger Journ. f. allgem. Veterinärmedizin 1893.

Die ersten Schutzimpfungen gegen Milzbrand wurden von Toussaint vorgenommen, welcher (1880) defibriniertes Milzbrandblut 10—15 Minuten lang auf 55° C. erwärmte und es dann unmittelbar als Impfstoff benutzte. Später stellte Pasteur, welcher zuerst erkannte, dass die Immunität durch die Abschwächung der Bakterien bedingt sei, den Impfstoff (Vaccin) durch Züchtung der Milzbrandbazillen bei 42—43° C. her und zwar einen ersten, schwächeren (premier vaccin) durch eine 24 Tage und einen zweiten stärkeren (deuxième vaccin) durch eine nur 12 Tage lang fortgesetzte Züchtung bei dieser Temperatur. Die Tiere wurden zuerst mit dem premier vaccin und 10—14 Tage darauf mit dem deuxième vaccin geimpft.

Nach diesem Verfahren Pasteurs sind im Laufe der Jahre fast in allen Ländern Europas ausserordentlich zahlreiche Impfungen an Tieren vorgenommen worden. Die Mitteilungen der einzelnen Beobachter und aus den einzelnen Ländern über die Ergebnisse der Milzbrandschutzimpfungen weichen sehr von einander ab und lassen ein abschliessendes Urteil nicht fällen. Es werden besonders folgende Vorwürfe erhoben: Die mit der Impfung verknüpften Verluste sind viel zu beträchtlich (betragen mitunter bis zu 10—15 %), der Schutz, welcher erzielt wird, ist zu unsicher und die Immunität ist von zu kurzer Dauer (hält im günstigsten Falle nur ein Jahr an). Dazu kommt, dass die Impfstoffe sehr inkonstant, das eine Mal zu stark, das andere Mal zu schwach sind. Einen wie verschiedenen Einfluss schon geringe Temperaturdifferenzen äussern, wurde von Koch durch exakte Versuche nachgewiesen, in denen er die Abschwächung der in neutraler Hühnerbouillon gezüchteten Milzbrandbazillen bei 43° C. schon in 6 Tagen, bei 42° C. erst in 30 Tagen erreichte. Nach Koch müssten daher die Pasteur'schen Vaccins vor ihrer Anwendung immer geprüft werden in der Weise, dass der erste vaccin Mäuse, aber nicht Meerschweinchen töten soll, der zweite Vaccin Mäuse und Meerschweinchen, aber nicht Kaninchen.

Aus diesen Gründen hat man sich bisher mit den Pasteur'schen Milzbrandimpfungen nicht recht befreunden können und die Vornahme derselben nur bei Rindern und auch hier nur für besonders gefährdete Gegenden (sogenannte Milzbranddistrikte) empfohlen.

Aber gerade in den letzten Jahren liegen besonders aus Ungarn, Frankreich und Russland ausserordentlich günstige Berichte vor, welche zu neuen Versuchen ermutigen. Da die Mitteilungen einen Zeitraum von

etwa 10 Jahren umfassen und sorgfältig zusammengestellt sind, lassen wir dieselben im Auszuge hier folgen.

Nach dem Berichte von Hutyra (4) sind in Ungarn von 1886—1893 gegen Milzbrand nach dem Pasteur'schen Verfahren (der Impfstoff stammte von dem Budapester »Laboratoire Pasteur-Chamberland«) geimpft worden:

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Im Jahre 1886 . . | 106 | Pferde | 900 | Rinder | 3 500 | Schafe |
| „ „ 1887 . . | 120 | „ | 7296 | „ | 45 803 | „ |
| „ „ 1888 . . | — | „ | 10 500 | „ | 69 430 | „ |
| „ „ 1889 . . | 837 | „ | 16 073 | „ | 87 275 | „ |
| „ „ 1890 . . | 2089 | „ | 21 389 | „ | 178 542 | „ |
| „ „ 1891 . . | 2828 | „ | 36 457 | „ | 274 811 | „ |
| „ „ 1892 . . | 3838 | „ | 54 633 | „ | 286 310 | „ |
| „ „ 1893 . . | 6420 | „ | 91 018 | „ | 291 505 | „ |

Über Impfungen von Pferden sind in diesem Zeitraume aus 203 Wirtschaften über 6665 geimpfte Pferde Berichte eingegangen.

Davon sind an Milzbrand umgestanden:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Nach der ersten Impfung . . . | 5 | Stück | = 0,07 % |
| „ „ zweiten „ . . . | 6 | „ | = 0,09 „ |
| Im Laufe des Jahres . . . . | 4 | „ | = 0,06 „ |
| Gesamtverlust . . | 15 | Stück | = 0,22 % |

Über Impfungen von Rindern sind aus 643 Wirtschaften über 87 430 geimpfte Rinder Berichte eingelaufen.

Davon sind an Milzbrand umgestanden:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Nach der ersten Impfung . . . | 36 | Stück | = 0,04 % |
| „ „ zweiten „ . . . | 27 | „ | = 0,03 „ |
| Im Laufe des Jahres . . . . | 64 | „ | = 0,07 „ |
| Gesamtverlust . . | 127 | Stück | = 0,14 % |

Über Impfungen von Schafen sind aus 322 Wirtschaften über 388 743 Schafe Berichte eingelaufen.

Davon sind an Milzbrand gefallen:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Nach der ersten Impfung . . | 1584 | Stück | = 0,4 % |
| „ „ zweiten „ . . | 760 | „ | = 0,19 „ |
| Im Laufe des Jahres . . . . | 2668 | „ | = 0,69 „ |
| Gesamtverlust . . | 5012 | Stück | = 1,28 % |

Nach dem Bericht von Chamberland (5) sind in Frankreich von 1882 bis 1893 gegen Milzbrand nach dem Pasteur'schen Verfahren geimpft worden:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Im Jahre 1882 . . | 35654 Rinder | 270040 Schafe |
| „ „ 1883 . . | 26453 „ | 268505 „ |
| „ „ 1884 . . | 33900 „ | 316553 „ |
| „ „ 1885 . . | 34000 „ | 342040 „ |
| „ „ 1886 . . | 39154 „ | 313288 „ |
| „ „ 1887 . . | 48484 „ | 293572 „ |
| „ „ 1888 . . | 34464 „ | 269574 „ |
| „ „ 1889 . . | 32251 „ | 239974 „ |
| „ „ 1890 . . | 33965 „ | 223611 „ |
| „ „ 1891 . . | 40736 „ | 218629 „ |
| „ „ 1892 . . | 41609 „ | 259696 „ |
| „ „ 1893 . . | 38154 „ | 281333 „ |
| Insgesamt . . | 438824 Rinder | 3296815 Schafe |

In diesen 12 Jahren sind über Impfungen von Rindern Berichte über 200962 Rinder eingegangen.

Davon sind an Milzbrand umgestanden:

| | | |
|---|---|---|
| Nach der ersten Impfung . . | 177 Stück | = 0,09 % |
| „ „ zweiten „ . . | 82 „ | = 0,04 „ |
| Im Laufe des Jahres . . . . | 432 „ | = 0,21 „ |
| Gesamtverlust . . | 691 Stück | = 0,34 % |

In demselben Zeitraume sind über Impfungen von Schafen Berichte über 1788677 Schafe eingelaufen.

Davon sind an Milzbrand umgestanden:

| | | |
|---|---|---|
| Nach der ersten Impfung . . | 5668 Stück | = 0,32 % |
| „ „ zweiten „ . . | 4406 „ | = 0,24 „ |
| Im Laufe des Jahres . . . | 6798 „ | = 0,38 „ |
| Gesamtverlust . . | 16872 Stück | = 0,94 % |

Die Gesamtsterblichkeit an Milzbrand beträgt demnach seit Einführung der Schutzimpfung im Durchschnitt 0,34 % für Rinder und 0,94 % für Schafe. Vor Einführung der Impfung erlagen 5 % der Rinder und 10 % der Schafe. Das Ergebnis der Impfungen muss demzufolge als ein sehr günstiges bezeichnet werden.

Nach Beresow (6) betrug die Mortalitätsziffer an Milzbrand im Saratower Gouvernement von 1886—1889 unter den Schafen = 13,3 % und während der Sommermonate 1890 = 14,2 %. Im September 1890 wurden 26113 Schafe geimpft, wobei nach der ersten Impfung keine Krankheitserscheinungen und Todesfälle vorkamen, nach der zweiten Impfung aber Fieber, Geschwulstbildung, Lahmheit etc. eintrat und 194 Stück = 0,7 % der Schafe fielen.

Im Jahre 1891 wurden im Juni auf einem Gute 3564 Lämmer, 776 Rinder und 288 Pferde geimpft. Nach der zweiten Impfung fielen 12 Lämmer = 0,33 %, von den Rindern und Pferden dagegen keines. Auf einem anderen Gute wurden 3739 Lämmer mit 0,32 % Verlust und 174 Pferde geimpft. Im ganzen wurden im Juni und Juli 1891 auf verschiedenen Gütern 16695 Schafe mit 0,52 % Verlust, 1201 Rinder und 681 Pferde ohne Verluste geimpft.

Im Herbste 1892 wurden auf sechs Gütern verschiedener Besitzer 25849 Schafe, 22 Ziegen, 275 Pferde und 248 Rinder geimpft. Im ganzen wurden 1890/91 geimpft 68287 Schafe mit 0,3—0,8 %, 22 Ziegen, 916 Pferde mit 0,3 % und 1449 Rinder mit 0 % Verlust. Von den geimpften Schafen fielen nach der Impfung durch natürliche Erkrankung nur 2,2 %.

## 2. Rauschbrand.

### Litteratur.

1. Fröhner, Lehrbuch der allgem. Therapie, S. 144.
2. Kitt, Wert und Unwert der Schutzimpfungen.
3. Lydtin, Rauschbrandimpfungen in Baden. Badische thierärztl. Mitteilungen 1892, No. 9 u. 10.
4. Hutyra, Jahresbericht über das Veterinärwesen in Ungarn von Dr. Hutyra in Budapest. 4 Jahrgang, 1892. Budapest 1894.
5. Strebel, Rauschbrand-Schutzimpfungen in der Schultergegend bezw. an der Brustwand. Schweizer Archiv f. Tierheilk., Bd. XXXIV, S. 526.
6. Brémond, Abänderung der Technik der Schutzimpfung gegen Rauschbrand, begründet in der grossen Abhärtung des algerischen Viehes gegen Krankheitsursachen. Lyoner Journ. 1894, S. 131.
7. Kitt, Über Rauschbrandimpfungen mit Reinkulturen. Monatshefte f. prakt. Tierheilk., Bd. V, S. 19.
8. Duenschmann, Etude expérimentale sur le charbon symptomatique et ses relations avec l'oedème malin. Annales de l'institüt Pasteur 1894, T. VIII, p. 403.

Arloing, Cornevin und Thomas hatten zuerst die auffallende Beobachtung gemacht, dass die subkutane und intramuskuläre Impfung mit Rauschbrandvirus stets den Tod der geimpften Tiere zur Folge hatte, während bei intravenöser Impfung nur eine ungefährliche Allgemeinerkrankung mit nachfolgender Immunität erzeugt wurde. Diese interessante Entdeckung benutzten sie als Ausgangspunkt einer Methode, künstlich Immunität gegen Rauschbrand hervorzurufen, und zwar spritzten sie filtriertes, in destilliertem Wasser gelöstes Rauschbrandvirus direkt in die Jugularvene ein. Die Versuche fielen durchweg günstig aus. Da aber das Verfahren der intravenösen Injektion als zu umständlich sich erwies, wählten sie später die Subkutis der Schwanzspitze zur Impfung, wobei sie nur eine

vorübergehende ungefährliche Schwellung auftreten sahen, aber ebenfalls vollständige Immunität erzielten. Ausserdem schwächten sie noch das Rauschbrandvirus vor der Impfung durch Einwirkung hoher Temperaturen ab. Ähnlich wie bei dem Pasteur'schen Verfahren der Milzbrandimpfung wurde auch hier die Impfung erst mit einem schwächeren, dann mit einem stärkeren Vaccin vorgenommen. Nach dieser Methode hat Cornevin 1883 und später Impfungen vorgenommen und sehr günstige Resultate erzielt. Nach dem Berichte Lydtin's (3) sind in Baden in den Jahren 1886—1891 2797 Rinder gegen Rauschbrand schutzgeimpft worden, wovon nur 3 an den Folgen der Impfung zu Grunde gingen. Kein Tier blieb in der Entwickelung zurück und keines starb an spontanem Rauschbrand. Lydtin erklärt daher die Schutzimpfung als ein bewährtes Tilgungsmittel des Rauschbrandes und empfiehlt die polizeiliche Einführung desselben.

Auch in Ungarn sind die Schutzimpfungen gegen Rauschbrand mit sehr günstigem Erfolge ausgeführt worden.

Oberstaatstierarzt Makoldy (4) impfte in der Gemeinde Szerdahely (Ungarn), wo am Beginn des Jahres 4 Rinder ungarischer und 19 Rinder Pinzgauer Rasse an Rauschbrand gefallen waren, im Zeitraume von 3 Tagen 341 Rinder, und zwar 111 Stück zweimal mit Lyoner Impfstoff, 230 Stück einmal mit Kitt'schem Impfstoff. Die genaueren Angaben enthält die nachstehende Tabelle.

| Gruppe. | Rinderrasse. | Mit Lyoner Impfstoff. | | | | | Mit Kitt'schem Impfstoff. | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 1 jährige Rinder. | 2 jährige Rinder. | 3 jährige Rinder. | 4 jährige Rinder. | Summa. | 1 jährige Rinder. | 2 jährige Rinder. | 3 jährige Rinder. | 4 jährige Rinder. | Summa. |
| A | Ungarisch . . . . . . | 22 | 22 | 3 | — | 47 | 22 | 22 | 3 | — | 47 |
| A | Pinzgauer und Bastarden | 16 | 27 | 19 | 2 | 64 | 22 | 33 | 7 | 2 | 64 |
| B | Ungarisch . . . . . . | — | — | — | — | — | 25 | 39 | 19 | 1 | 84 |
| B | Pinzgauer und Bastarden | — | — | — | — | — | 22 | 12 | — | 1 | 35 |
| | Summa . . | 38 | 49 | 22 | 2 | 111 | 91 | 106 | 29 | 4 | 230 |

Die Impfung hat keine Verluste verursacht und ist von den geimpften Tieren im Laufe des Jahres kein einziges an Rauschbrand erkrankt.

Staatstierarzt Biró (4) impfte in sieben Gehöften, wo der Rauschbrand alljährlich bedeutende Verluste verursachte, mit Lyoner Impfstoff im ganzen 263 Stück 1—2jährige Rinder ungarischer, 41 Stück 1—2jährige westländischer Rasse und 16 Büffelkälber. Infolge der Impfung sind zwei Rinder erkrankt, deren eines die doppelte Dosis erhalten hatte; beide sind

später genesen. Im Laufe des Jahres ist unter den Geimpften kein Todesfall vorgekommen.

Strebel (5) zieht bei der Schutzimpfung gegen Rauschbrand die Injektion in der Schultergegend jener in das Schweifende vor. Die Impfung vor, auf oder hinter der Schulter ist eine höchst einfache Operation, in einer Stunde kann man 40—50 Tiere impfen. Die bisher bekannt gewordenen, an der Schulter gemachten 13022 Impfungen haben nur 5 Rauschbrandfälle zur Folge gehabt = 0,38 p. M., während die Zahl der Verluste bei den am Schwanze geimpften Tieren beinahe die doppelte war.

Brémond (6) hat bei dem mehr als halbwilden Vieh von Algerien die Schutzimpfung gegen Rauschbrand mit Vorteil in der Weise abgeändert, dass er sofort den zweiten stärkeren Vaccin hinter der Schulter in der gewöhnlichen Weise einspritzte. Auf diese Weise wurden mehr als 4000 Tiere ohne Nachteil geimpft.

Nach den angeführten Versuchen kann kein Zweifel darüber bestehen, dass die Cornevin'sche Schutzimpfung die Mortalitätsziffer des Rauschbrandes ganz erheblich herabsetzt und als ein wertvolles Mittel bei der Bekämpfung dieser Seuche angesehen werden muss.

Neuerdings hat Kitt (7) darauf aufmerksam gemacht, dass das bisherige Schutzimpfverfahren mit Emulsionen feingepulverten, durch strömenden Wasserdampf abgeschwächten getrockneten Fleisches rauschbrandkranker Tiere seine Schwierigkeiten nicht allein in der grossen Umständlichkeit der jedesmaligen Bereitung des Impfstoffes, sondern vor allem in der Unsicherheit habe, ein gleichmässiges Impfmaterial zu erzielen. Kitt verwendete daher die Reinkulturen des Rauschbrandbazillus als Impfstoff, nachdem es ihm gelungen ist, dieselben rein zu züchten. Die Reinkulturen werden soweit abgeschwächt, dass sie ohne Gefahr verimpft werden können und doch sicher Immunität erzeugen.

Von einer 8tägigen Bouillonkultur zweiter Generation wurden Schafe und Meerschweinchen geimpft; das Meerschweinchen starb nach 24 Stunden, die Schafe blieben ganz munter; dieselben wurden 4 Tage später mit ganz virulentem Fleischsaft geimpft und blieben dabei ganz gesund.

Weiterhin wurden mit einer Bouillonkultur fünfter Generation ein Meerschweinchen (1 ccm), zwei Schafe (1 und 5 ccm) und ein Jungrind (5 ccm) geimpft. Das Meerschweinchen starb, das zweite Schaf zeigte einen Rauschbrandknoten auf der Impfstelle, das Jungrind eine leichte lokale Anschwellung. Sodann impfte Kitt von einer Agarkultur zwei Schafen 1 bezw. 3 ccm und einem Meerschweinchen 2 ccm ein. Letzteres erlag an Rauschbrand, das eine Schaf blieb ganz gesund, das andere bekam an der Impfstelle ein entzündliches Ödem mit nachfolgender Nekrose, welche in Heilung ausging. Endlich wurde ein Rind mit 5 ccm von zwei

zusammengegossenen Kulturen von Bouillon und Agar (sechste Generation) geimpft und blieb gesund, während ein mit 1 ccm geimpftes Meerschweinchen zu Grunde ging.

Alle geimpften Schafe und Rinder erwiesen sich der ungefähr 14 Tage später vorgenommenen Impfung mit virulentem Rauschbrand gegenüber immun, während alle Kontrolltiere prompt erkrankten und starben. Diese Methode scheint viel weniger gefährlich bezüglich des Impfrauschbrandes als die früheren Methoden.

Duenschmann (6) stellte unter Rouxs Leitung Versuche über Rauschbrand an in der Absicht, auch bei dieser Krankheit Immunisierung mittels Blutserum zu erzielen und dabei gleichzeitig die Frage zu entscheiden, ob die gegen Rauschbrand immunisierten Meerschweinchen auch immun gegen malignes Ödem seien, was Roux behauptet, Kitasato dagegen in Abrede gestellt hat. Er verschaffte sich zunächst hochvirulente Kulturen, indem er eine Mischung des von Arloing zum Zwecke der Schutzimpfung hergestellten Pulvers unter Zusatz von Milchsäure subkutan an ein Meerschweinchen verimpfte, welches nach 26 Stunden starb. Von diesem aus wurde ein anderes geimpft und nach fünfmaligem Passieren des Tierkörpers waren die Bazillen so virulent, dass sie ein Meerschweinchen nach 8 bis 15 Stunden töteten. Das Blut dieser Meerschweinchen wurde mit Wasser (1 : 5) verdünnt und einem Kaninchen 0,5 ccm davon in die Ohrvene oder in den Peritonealraum injiziert und diese Injektionen mit steigenden Dosen wiederholt. Die mit Kaninchen angestellten Versuche ergaben nun folgendes:

1. Das Serum der Kaninchen hat keine präventive Wirkung, obwohl dieselben eine natürliche Resistenz gegen Rauschbrand besitzen.
2. Die Kaninchen überstehen zwar gewöhnlich die Impfung mit Rauschbrandbazillen gut, sind aber trotzdem gegen das Toxin derselben empfindlich.
3. Das Serum der wiederholt mit Rauschbrandbazillen geimpften Kaninchen besitzt schützende Kraft, wenn es vor dem Gifte injiziert wird.
4. Wird das Serum mit dem Virus des Rauschbrandes gemischt, so hebt es die Wirkung dieses auf.

Duenschmann stellte sich dann nach mehreren misslungenen Versuchen ein besonderes Verfahren her, um ein wirksames Toxin des Rauschbrandes zu erhalten, indem er den Körper des Meerschweinchens selbst als Nährboden benutzte. Gleich nach dem Tode des an Rauschbrand eingegangenen Tieres wurde das Darmrohr am Ösophagus einerseits, am After andererseits herausgenommen, die Bauchhöhle mit sterilisiertem Wasser ausgewaschen und das ganze Kadaver bei 37° in den Brütschrank gebracht.

Dabei entstand kein Fäulnisgeruch, sondern der eigentümlich säuerliche Geruch der Rauschbrandkulturen. Die Muskeln wurden nun zerkleinert, zerquetscht, der Saft durch ein Chamberland'sches Filter getrieben und den Meerschweinchen injiziert. Später verwandte Duenschmann, erkennend, dass die Toxine offenbar sehr eiweissreicher Nährböden bedürfen, zur Herstellung derselben Macerationen von Fleisch oder Rinderblutserum. Auf diese Weise wurde ein Toxin hergestellt, von welchem eine Dosis von 1,5 ccm für Meerschweinchen tödlich war. Um nun festzustellen, ob das Serum der immunisierten Kaninchen, welches präventive Kraft besass, auch antitoxische Eigenschaften besitze, wurde das Serum mit einer tödlichen Dosis des Toxins gemischt und das Gemisch in den Peritonealraum von Meerschweinchen gebracht; dieser Versuch fiel positiv aus.

Um das Rauschbrandgift rein darzustellen, wurde das Präparat zunächst mit Alkohol behandelt. Das Präzipitat zeigte sich, in Wasser gelöst, fast ebenso wirksam wie die ursprüngliche Substanz, dagegen erwies sich der in Alkohol gelöste Teil so ungemein giftig, dass die Tiere nach der Injektion von 2,5 ccm in 1—2 Stunden starben.

Aus den mit diesen Tieren angestellten Versuchen leitet Duenschmann folgende Schlüsse ab:

1. Das aus Fleischkulturen gewonnene Rauschbrandgift verleiht keinen Impfschutz gegen lebende Kulturen, im Gegenteil, es scheint die Empfänglichkeit der Tiere durch diese Behandlung zuzunehmen.
2. Meerschweinchen, denen Toxin eingespritzt wurde, sind lange Zeit hindurch empfindlicher gegen weitere Toxinwirkung als solche, welche noch kein Toxin erhalten haben.
3. Die aus Tieren, welche an Rauschbrand gestorben sind, gewonnene Flüssigkeit verleiht Impfschutz, nicht weil sie Toxine, sondern eine andere schützende Substanz enthält, die sich in den Säften der immunisierten Tiere befindet.
4. Der Rauschbrandbazillus kann sich im Körper der geimpften Tiere lange Zeit lebend und virulent erhalten.
5. Kaninchen, welche der Impfung mit Rauschbrandbazillen erlagen, können ein schützendes Serum liefern.
6. Tiere, welche gegen das lebende Gift immunisiert sind, können ein Serum liefern, welches sowohl in vitro, als auch in dem Körper eines anderen Tieres antitoxische Eigenschaften entwickelt.

Endlich wurde durch diese Versuche die bereits von Roux ausgesprochene Behauptung bewiesen, dass die gegen Rauschbrand immunisierten Tiere auch gegen das maligne Ödem immun sind.

## 3. Tollwut.

### Litteratur.

1. Tizzoni und Centanni, Die Vererbung der Immunität gegen Rabies von dem Vater auf das Kind. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. VIII, S. 81.
2. Tizzoni und Centanni, Serum gegen Rabis von hoher immunisierender Kraft, au den Menschen anwendbar. Berliner klin. Wochenschr. 1894, S. 189.
3. Fröhner. Lehrbuch der allgem. Therapie, S. 140.

Im Jahre 1884 machte Pasteur die Beobachtung, dass das Wutgift durch Übertragung vom Hund auf den Affen und fortgesetzte Überimpfung von Affe zu Affe sich abschwächen lasse und schliesslich bei Hunden subkutan oder subdural eingespritzt keine Wutkrankheit, sondern Immunität gegen dieselbe erzeuge. Später änderte er das Verfahren dahin ab, dass er Kaninchen und als Impfstoff das getrocknete Rückenmark eines wutkranken Hundes verwendete. Das Prinzip dieses Verfahrens, auf welches hier nicht näher eingegangen werden soll, bestand darin, dass die Tiere zuerst mit einem sehr abgeschwächten, dann mit einem weniger abgeschwächten und so weiter steigernd zuletzt mit einem sehr virulenten Impfstoff eingespritzt wurden. Die Berichte über die Pasteur'schen Schutzimpfungen lauteten sehr günstig, indess haben andere Beobachter negative Resulate erzielt und es lässt sich noch heute ein sicheres Urteil über den praktischen Wert derselben nicht abgeben.

In neuester Zeit haben Tizzoni und Centanni (1) die Frage der Vererbung der Immunität gegen Rabies von dem Vater auf das Kind zu erforschen gesucht. Dieselben stellten ihre Versuche an Kaninchen von 3 Gehecken an.

Nur die Väter waren immunisiert worden, und zwar gegen fixes Virus bei den beiden ersten Gehecken, gegen Strassenvirus bei dem dritten. Die Versuchsresultate berechtigten zu folgenden Schlüssen:

1. der Vater kann durch den Samen seinem Kinde die von ihm erworbene Immunität gegen Rabies erwerben;
2. zum Zustandekommen dieser Übertragung werden keine besonderen Eigenschaften von der Mutter gefordert, da sie ohne Unterschied von demselben Vater bei verschiedenen Müttern stattfindet;
3. diese Vererbung wird ohne Unterschied allen Kindern zuteil. Ihre physischen Eigenschaften, wie die Haarfarbe, auch wenn sie sich denen der nicht immunen Mutter mehr als denen des Vaters nähern, haben keinen Einfluss auf die Vererbung der Immunität des Vaters auf die Jungen;
4. die auf die Jungen vererbte Immunität ist geringer als die, welche der Vater besitzt;

5. die durch das Sperma überlieferte Immunität ist dauernd im Gegensatze zu dem, was über die durch das Blut oder die Milch übertragene Immunität bekannt ist.

Diese Versuche haben insofern einen hohen praktischen Wert, als durch Erziehung von Hunderassen, welche gegen Rabies immun sind, leicht die Hauptquelle der Übertragung dieser Krankheit auf den Menschen verstopft werden kann.

Dieselben Forscher (2) haben Untersuchungen über die Verwendbarkeit des Serums von gegen Rabies immunisierten Tieren für Menschen angestellt. Als Versuchstiere wurden neben Kaninchen besonders Schafe und Hunde verwandt, denen jeden zweiten Tag 0,33 g fixen Virus pro kg Körpergewicht injiziert wurde. Das Serum dieser Tiere wurde in verschiedenen Intervallen einer Reihe von Kaninchen eingespritzt, an denen nach 24 Stunden die Injektion mit sicher virulentem Hundegift unter die Dura mater ausgeführt wurde. Die Versuche zeigten, dass das Blut der grösseren Tiere noch günstigere Verhältnisse bot, als das Kaninchenblut, und dass auch das Serum eines fremden Tieres für Kaninchen immunisierende Kraft erlangen kann. Es ist den Autoren bisher gelungen, ein Serum von 1 : 50,000 herzustellen, wobei der Grad immer durch die Menge des Serums bestimmt wurde, welche bei den trepanierten Kaninchen dauernd die Entwickelung jeglicher Krankheitserscheinung zu verhindern vermag. Danach wären für einen Menschen von 70 kg 2,8 ccm erforderlich. Dieses Serum kann in einen festen Zustand übergeführt werden und behält völlig seine Wirksamkeit.

Als Vorteile gegenüber der Pasteur'schen Methode heben die Autoren hervor: Wirksamkeit in jeder Periode der Inkubation bis zum Erscheinen der ersten Symptome der Wutkrankheit, augenblickliches Eintreten der Wirkung, absoluten Mangel an Virulenz und schädlichen Nebenwirkungen, vollkommene Löslichkeit und lange Haltbarkeit in trockenem Zustande. Für die nächste Zeit werden grössere Mengen von Serum in Aussicht gestellt, so dass Versuche an Menschen gemacht werden können.

## 4. Maul- und Klauenseuche.

### Litteratur.

1. Fröhner, Lehrbuch der allgem. Therapie, S. 142.
2. Schütz, Schutzimpfung gegen Maul- und Klauenseuche. Archiv f. wissenschaftl. und prakt. Tierheilk. 1894, Bd. XX
3. David, Blutseruminjektionen bei Maul- u. Klauenseuche. Berliner tierärztl. Wochenschr. 1893, S. 114.

Bei dieser Seuche ist seit langer Zeit die Notimpfung im Gebrauche, d. h. es werden beim Ausbruch derselben unter Tieren eines Bestandes

die noch übrigen gesunden Tiere mit dem Virus injiziert, um eine Abkürzung des Seuchenverlaufes und ein gleichmässigeres Durchseuchen zu erzielen. Diese Impfung wird sehr einfach in der Weise ausgeführt, dass der Speichel der kranken Tiere den gesunden ins Maul gewischt wird. Diese Notimpfung hat sich bisher recht gut bewährt, der Krankheitsverlauf bei der Impfung ist in der Regel ein milder. Dagegen aber ist die Schutzimpfung nicht berechtigt, weil bei der Maul- und Klauenseuche durch einmaliges Überstehen bei weitem nicht immer Immunität bedingt wird, vielmehr die Tiere mehrmals von der Seuche befallen werden können.

In neuester Zeit wurden von mehreren Seiten Versuche angestellt, um zu ermitteln, ob das Blutserum von Rindern, welche die Maul- und Klauenseuche überstanden, immunisierende Eigenschaften besitze. Diese Versuche schlugen vollkommen fehl aus. So wurde von Schütz (2) 2 Rindern, welche durchgeseucht hatten, nach völliger Genesung Blut entzogen und das daraus gewonnene Serum 2 Rindern, welche nachweislich vorher nicht an dieser Krankheit gelitten hatten, unter die Haut gespritzt. (100 bezw. 200 ccm). 22 Tage nach dieser Inokulation wurden diese Rinder mittels Wollfäden, welche mit Blaseninhalt (von den Klauen eines klauenseuchekranken Schweines herrührend) getränkt waren, infiziert und erkrankten nach 48—60 Stunden typisch an der Seuche.

David (3) und Zernecke entnahmen 3 Rindern, welche vor drei Wochen die Maul- und Klauenseuche überstanden hatten, Blut und spritzten das daraus gewonnene Serum 9 bisher noch nicht erkrankten Rindern in Dosen von 20—50—100 ccm ein. Eine Woche danach wurde allen Rindern frischer Geifer und Milch seuchekranker Tiere teils ins Maul gewischt, teils in der Tränke gegeben. Genau 5 Tage darauf erkrankte das erste Tier (welches 100 ccm Serum erhalten hatte), und in wenigen Tagen waren alle Tiere von der Seuche ergriffen.

## 5. Lungenseuche.

### Litteratur.


1. Friedberger und Fröhner, Pathologie u. Therapie, Bd. II, S. 540.
2. Schütz und Steffen, Die Lungenseuche-Impfung und ihre Antiseptik.
3. Nocard, Moyen simple de conservation du virus péri pneumonique. Récueil Bull. 1892, p. 203.


Schon seit dem Anfange dieses Jahrhunderts hat man gegen die Lungenseuche die Schutimpfung anzuwenden versucht und es sind seitdem in fast allen Ländern ausserordentlich zahlreiche Impfungen nach den verschiedensten Methoden vorgenommen worden. Trotzdem ist eine Einigung über den praktischen Wert der Lungenseucheimpfung auch heute

noch weit vom Ziele entfernt, die Zahl der Impfgegner ist fast ebenso gross, wie die Zahl der Verteidiger derselben.

Die Ausführung der Impfung ist nach den einzelnen Methoden verschieden. Nach dem älteren Verfahren von Willems entnahm man die erkrankten Lungenteile eines im ersten Krankheitsstadium geschlachteten Rindes und gewann aus diesen durch gelindes Pressen die Lymphe, mit welcher man die Tiere am Schwanzende 8—10 cm von der Schwanzspitze entfernt impfte.

Pasteur impfte ein gesundes, 2—3 Monate altes Kalb mit gewöhnlicher Lungenseuchelymphe subkutan am Triel oder hinter der Schulter. Aus der in der Umgebung der Impfstelle auftretenden umfangreichen Geschwulst wird nach dem Tode des Tieres die Lymphe durch sterilisierte Glasröhrchen ausgesogen und die Glasröhrchen zugeschmolzen. Einige Tropfen dieser Lymphe, welche sich 6—8 Wochen hält, sollen für die Schutzimpfung eines erwachsenen Rindes genügen.

Schütz und Steffen (2) haben neuerdings im Auftrage der preussischen Regierung umfangreiche Impfversuche in der Provinz Sachsen vorgenommen und dabei eine neue Methode ausgearbeitet. Danach wird die Lunge im Zusammenhange aus der Brusthöhle herausgenommen und an den erkrankten Stellen mittels eines desinfizierten Messers etwa 1 cm tief eingeschnitten. Dann werden die Teile mit desinfizierten Händen auseinandergerissen und die austretende Lymphe mit sterilisierten Spritzen aufgefangen. Die Impfstelle selbst wurde an der hinteren Seite des Schweifendes gewählt. Dicht über der Quaste wurden die Haare in einer Breite von 10 cm abgeschoren und abrasiert, mit Seifenwasser abgewaschen und mit Sublimatlösung (1 : 1000) benetzt. Die Kanülen wurden bis in die Unterhaut eingestochen, die Impfstiche mit Watte geschlossen, die in Sublimatkollodium eingetaucht war und über die Watte ein 50 cm langer und 1 cm breiter Heftpflasterstreifen um den Schwanz gewickelt.

Die von Schütz und Steffen ausgeführten Schutzimpfungsversuche fielen sehr günstig aus und berechtigen zu der Hoffnung, dass die Impfung gegen die Lungenseuche bei gesetzlich geregelter Anwendung und bei richtiger methodischer Ausführung ein wertvolles Bekämpfungsmittel der Seuche darstellen wird.

Noch eines Verfahrens muss hier gedacht werden, welches Nocard (3) zur Gewinnung von Lungenseuchelymphe bewährt gefunden hat. In eine frisch hepatisierte Lunge, deren Oberfläche in abgekochtem Wasser abgewaschen worden ist, schneidet man eine tief kegelförmige Vertiefung, welche man mit einem Teller bedeckt. Durch die Retraktion des Gewebes sammelt sich in diesem Hohlraume Lymphe an, die man mit einer sterilisierten Pipette heraushebt und in sterilisierte Flaschen füllt. Hierselbst

wird sie mit $^1/_2$ Volumen 0,5 $^0/_0$iger Karbolsäurelösung und $^1/_2$ Volumen reinen Glycerin versetzt, filtriert und an einem kühlen Orte gegen Licht geschützt aufbewahrt. So gewonnene Lymphe war noch nach $2^1/_2$ Monaten ausgezeichnet wirksam.

## 6. Rinderpest.

### Litteratur.

1. Semmer, Über das Rinderpestkontagium und über Immunisierung und Schutzimpfung gegen Rinderpest. Berliner tierärztl. Wochenschr. 1892, S. 590.

In einer vorläufigen Mitteilung veröffentlicht Semmer seine Versuchsresultate über das Rinderpestkontagium und über Immunisierung und Schutzimpfung gegen Rinderpest. Es wurde zunächst konstatiert, dass das Kontagium vom 4. Tage nach der Impfung an im Harne, im Blute, im Nasenschleim und in der Milz vorhanden ist und zu Impf- und Mitigationszwecken verwendet werden kann. Ein spezifizierter Mikroorganismus konnte bisher nicht aufgefunden werden. Das Kontagium hält sich in reinem Harn und Blut so lange wirksam, bis eine ausgesprochene alkalische oder saure Reaktion eintritt, in der Milch und den Lymphdrüsen 4 bis 5 Wochen, am längsten im Schleim. Die Mitigation des Kontagiums ist möglich und gelang durch Durchführung durch kleine Tiere, sowie durch Einwirkung höherer und niederer Temperaturen.

In einem Fall gelang die Infektion eines Meerschweinchens, von diesem aus wurde die Krankheit von Tier zu Tier fortgesetzt bis zur achten Generation. Mit dem von diesen Meerschweinchen entnommenen Material wurden 3 Schafe immunisiert, nachdem sie 4—5 Tage nach der Impfung mit einer Temperatursteigerung von $1—1^1/_2{}^0$ erkrankten.

Ferner gelang es, mit durch Einwirkung starker Kältegrade mitigiertem Material ein rotes Kalb nordrussischer Rasse zu immunisieren, nachdem es kaum merklich erkrankt war.

Aus den von Semmer angestellten Versuchen, die fortgesetzt werden, ging hervor, dass es durch gewisse Verfahren möglich ist, brauchbare Impfstoffe und immunisierende Stoffe herzustellen, die entweder nach leichter Erkrankung oder auch ohne deutliche Erkrankung die Tiere gegen Rinderpest immnnisieren, ohne dass eine Gefahr für Verbreitnng der Rinderpest durch die geimpften Tiere vorhanden ist.

## 7. Rotlauf.

### Litteratur.

1. Lorenz, Ein Schutzimpfungsverfahren gegen Schweinerotlauf. Deutsche thierärztl. Wochenschr. 1893, S. 85.

2. Lorenz, Rotlaufschutzimpfungen mit Heilserum. Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin. Bd. XX, Heft 1.
3. Lorenz, Schutzimpfungsversuche gegen Schweinerotlauf mit Anwendung eines aus Blutserum immunisierter Tiere hergestellten Impfpräparates. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1894, S. 9.
4. Lorenz, Über die Verwendung des Blutserums immunisierter Tiere zu Schutzimpfungen. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1894, S. 249.
5. Emmerich und Tsuboi, Versuch der Immunisierung von Schweinen gegen Rotlauf. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1893, S. 127.
6. Hutyra, Jahresbericht über das Veterinärwesen in Ungarn von Dr. Franz Hutyra in Budapest. 4. Jahrgang 1892. Budapest 1894.
7. Chamberland, Resultats pratiques des vaccinations contre le charbon et le rouget en France. Annales de l'institut Pasteur 1894, p. 161.
8. Hutyra, Schutzimpfung gegen Milzbrand und Rotlauf der Schweine. Monatshefte f. prakt. Tierheilk. 1894, Bd. VI, S. 193.

Die ersten Schutzimpfungen gegen Schweinerotlauf wurden von Pasteur vorgenommen, welcher Schweinerotlaufbazillen durch den Körper von Kaninchen hindurchgehen liess und die auf solche Weise abgeschwächten Bazillen auf den Nährböden weiter züchtete. Die Schweine wurden zuerst mit einem schwächeren Impfstoff (premier vaccin), dann mit einem stärkeren (deuxième vaccin) subkutan geimpft. Nach dieser Methode wurden ausser in Frankreich besonders in Baden, Preussen, Ungarn und in der Schweiz zahlreiche Impfungen ausgeführt. Die Versuche in Baden und Preussen haben ergeben, dass die Impfung zwar eine ziemliche Immunität verleiht, dass aber die Gefahren derselben nicht unbedeutend seien, sodass eine gesetzliche Einführung derselben bisher nicht befürwortet werden kann.

Weit günstiger lauten die Berichte, welche neuerdings über die Schutzimpfungen in Ungarn und Frankreich veröffentlicht worden sind.

Hutyra (6 und 8) berichtet, dass man in Ungarn im Jahre 1887 Schweine gegen Rotlauf nach dem Pasteur'schen Verfahren zu impfen begann und dass seitdem diese Impfungen eine ausserordentlich rapide Verbreitung gewonnen haben. Der Impfstoff wurde von dem »Laboratoire Pasteur-Chamberland« in Budapest bezogen. Es wurden geimpft:

| | | |
|---|---|---|
| Im Jahre 1887 . . . . . | 5665 | Ferkel |
| „ „ 1888 . . . . . | 24468 | „ |
| „ „ 1889 . . . . . | 132469 | „ |
| „ „ 1890 . . . . . | 261803 | „ |
| „ „ 1891 . . . . . | 351959 | „ |
| „ „ 1892 . . . . . | 462310 | „ |
| „ „ 1893 . . . . . | 501442 | „ |

Aus diesen Jahren sind über 787772 Ferkel aus 2363 Wirtschaften Berichte eingegangen. Auf Grund dieser Berichte ergeben sich folgende Verluste:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Nach der ersten Impfung . . | 1420 Stück | = | 0,18 % |
| „ „ zweiten „ . . | 669 „ | = | 0,08 „ |
| Im Laufe des Jahres . . . | 5256 „ | = | 0,66 „ |
| Gesamtverlust . . | 7345 Stück | = | 0,93 % |

Hutyra erwähnt, dass die Verluste auffallend und konsequent von Jahr zu Jahr abgenommen haben, der Gesamtverlust ermässigte sich 1889 bis 1892 von 2,64 % auf 0,45 %. Die Landwirte in Ungarn betrachten die Schutzimpfungen als das wirksamste Schutzmittel gegen die Seuche und nehmen dieselben allseitig aus eigener Initiative in Anspruch.

Nach dem Berichte Chamberland's (7) sind in Frankreich seit dem Jahre 1886 Schutzimpfungen gegen den Schweinerotlauf in grossem Mafsstabe vorgenommen worden.

Es wurden nach dem Pasteur'schen Verfahren geimpft:

| | | |
|---|---|---|
| Im Jahre 1886 . . . . | 7087 | Schweine |
| „ „ 1887 . . . . | 7467 | „ |
| „ „ 1888 . . . . | 15958 | „ |
| „ „ 1889 . . . . | 19338 | „ |
| „ „ 1890 . . . . | 17658 | „ |
| „ „ 1891 . . . . | 20583 | „ |
| „ „ 1892 . . . . | 37900 | „ |
| Im ganzen . . | 125946 | Schweine |

Berichte sind aus dieser Zeit über 75455 geimpfte Schweine eingegangen. Davon sind an Rotlauf umgestanden:

| | | | |
|---|---|---|---|
| Nach der ersten Impfung . . . . | 534 Stück | | |
| „ „ zweiten „ . . . . | 188 „ | | |
| Im Laufe des Jahres . . . . . . | 345 „ | | |
| Gesamtverlust . . | 1067 Stück | = | 1,45 % |

Es betrug demnach die Gesamtsterblichkeit seit Einführung der Impfung 1,45 %, während vordem etwa 20 %, nach den Berichten einzelner Tierärzte sogar 60—80 % der Schweine an Rotlauf eingegangen waren.

Günstige Resultate scheint ein neues Impfungsverfahren zu versprechen, welches Lorenz (1) gegen Schweinerotlauf angegeben hat. Dasselbe unterscheidet sich von dem Pasteur'schen dadurch, dass nicht künstlich geschwächte Rotlaufbazillenkulturen, sondern sogen. Heilserum zur Verwendung kommt. Dabei ging Lorenz von der Beobachtung aus, dass das Serum von Kaninchen, die auf irgend eine Weise gegen Rotlauf immunisiert worden waren und nachher eine oder mehrere kräftige Injektionen virulenter Rotlaufkulturen erhielten, Heilkraft gegen Rotlauf besitzt. Das Blut nur immun gewordener Tiere genügt zur Gewinnung von Heil-

serum nicht, sondern eben erst dann, wenn die Tiere nach erlangter Immunität von neuem infiziert wurden, erhielt das Blut die heilkräftigen Substanzen. Man kann demnach die gegen Rotlauf erworbene Immunität nicht auf das Vorhandensein eines Alexins im Blutserum zurückführen, sondern dieselbe scheint in der Fähigkeit der Tiere zu beruhen, solches gewissermassen als Reaktion auf eine neue Infektion hin zu bilden.

Vorversuche mit dem von Lorenz aus Kaninchen gewonnenen Heilserum wurden nun zunächst in der Weise hergestellt, dass Kaninchen eine entsprechende Menge wirksamen Heilserums subkutan erhielten und gleichzeitig mit etwas Rotlaufkultur, ebenfalls subkutan, infiziert wurden. Die so behandelten Tiere zeigten in den meisten Fällen nach 24 Stunden eine nur kurze Zeit andauernde Temperatursteigerung, während andere Krankheitserscheinungen nur selten beobachtet wurden. Wenn die Tiere aber erst 2 Tage nach Anwendung des Heilserums mit Rotlaufkultur subkutan infiziert wurden, so zeigten sich in der Regel weder Temperatursteigerung, noch allgemeine oder lokale Affektionen. Daraus schliesst Lorenz, dass die subkutane Anwendung des Heilserums bei Kaninchen nach etwa 2 Tagen eine ganz bedeutende Widerstandsfähigkeit gegen Rotlaufinjektionen erzeugt.

Auf Grund vielfacher Vorversuche gibt nun Lorenz als sicherste Immunisierungsmethode bei Kaninchen folgende an: Man injiziert denselben zunächst auf 1000 Gewichtsteile Körpergewicht 1 Gewichtsteil Heilserum, 2 Tage darauf 0,3 ccm Rotlaufkultur und nach 12—14 Tagen nochmals 0,3 oder auch etwas mehr Kultur. Die derart subkutan behandelten Tiere sind sodann immun auch gegen intravenöse Injektionen und liefern heilkräftiges Serum. Lorenz dehnte später die bei Kaninchen gemachten Versuche auch auf Schweine aus und injizierte bei diesen bis 10,0 ccm Rotlaufkultur. Da aber zur Immunisierung von Schweinen grosse Mengen von Serum erforderlich sind und deren Beschaffung auf Schwierigkeiten stösst, so hat sich der Verf. bemüht, die wirksamen Bestandteile des Serums zu isolieren und so das Quantum desselben zu verringern. Es gelang ihm auch, ein Präparat herzustellen, in welchem nur ein $^1/_5$ des Volumens des verarbeiteten Serums enthalten ist; ausser diesem enthält das Präparat noch 30 % Glycerin und 40 % Wasser, ist fast klar, im Wasser löslich, dabei unveränderlich und ein Jahr und länger haltbar. Eine Veröffentlichung des Herstellungsverfahrens der Heilsubstanz hat Lorenz unterlassen, angeblich, um zu vermeiden, dass Fehler bei der Darstellung gemacht werden, welche das Präparat in Misskredit bringen könnten.

Mit diesem aus dem Blutserum immunisierter Schweine hergestellten Präparate hat Lorenz (2, 3 und 4) teils selbst, teils durch die Vermittelung anderer Fachmänner mehrfache Versuche angestellt, um den Wert

desselben in praxi festzustellen. Im ganzen sind in der Zeit vom Dezember 1891 bis zum Herbst 1893 294 Schweine nach diesem Verfahren geimpft worden, von denen nur eines nach der Impfung an Backsteinblattern leicht und ohne Nachteil erkrankte. Die Schweine erhielten auf je 10 kg Körpergewicht 1 ccm Schutzserum; 2 Tage später wird die Injektion einer Rotlaufkultur (0,5—1 ccm) vorgenommen und nach 12 weiteren Tagen wird dieselbe mit etwa der doppelten Menge der Kultur wiederholt. Lorenz giebt sodann noch ausführliche Anleitung zur Ausführung der Impfung, welche im Original nachzulesen ist.

Lorenz hält am Schlusse seiner Ausführungen durch die von ihm erzielten Resultate den Nachweis für geliefert, dass das von ihm empfohlene Verfahren ohne Gefahr für die Impflinge angewandt werden kann und einen genügenden Impfschutz gewährt.

Weniger einwandsfrei erscheinen die Versuche, welche Emmerich und Tsuboi (5) zum Zwecke der Immunisierung von Schweinen gegen Rotlauf angestellt haben. Die Immunisierungsmethode war folgende: Ein kräftiges gesundes Schwein, welches 8 Tage hindurch hauptsächlich mit Milch gefüttert worden war, erhielt 1 ccm einer 500fachen Verdünnung einer vollvirulenten Rotlaufkultur intraperitoneal injiziert. Drei Tage darauf wurde 1 ccm einer zu gleichen Teilen mit sterilisiertem Wasser verdünnten Bouillonkultur eingespritzt, 10 Tage später 4,5 ccm einer unverdünnten Bouillonkultur, 20 Tage darauf 25 ccm, immer intraabdominal, nach weiteren 3 Wochen 52 ccm intraabdominal und 15 ccm subkutan, 14 Tage darauf 200 ccm in die Bauchhöhle und 20 ccm unter die Haut, nach weiteren 4 Wochen 350 ccm in die Bauchhöhle und nach abermals 4 Wochen 750 ccm vollvirulenter Kultur in die Bauchhöhle. Hierauf war das Tier 2 Tage krank, am dritten wieder munter. Dann folgten wieder 2 subkutane Injektionen von je 15 ccm, nach 14 Tagen wurde der Bodensatz von drei Bouillonkulturen von je 100 ccm, in 25 ccm Bouillon suspendiert, subkutan injiziert und endlich eine intraabdominale Einspritzung von 250 ccm ganz frischer vollvirulenter Bouillonkultur vorgenommen. Fünf Wochen später wurde das Schwein geschlachtet und $6^1/_2$ Liter Blut und 5 Liter Muskel- und Organsaft, letzterer durch Auspressen bei 300 Atmosphären Druck, erhalten. Das Blutserum wurde ebenso wie der vorher durch Chamberland'sche Filter filtrierte Gewebssaft mit absolutem Alkohol versetzt, das ausgefallene Eiweiss abfiltriert, auf porösen Tellern ausgepresst und mit Glycerin zu einer syrupösen Flüssigkeit verrieben. Hiermit wurden bei Mäusen, Kaninchen und Schweinen Schutzimpfungsversuche angestellt. Durch die bei Mäusen und Kaninchen ausgeführten Versuche stellte es sich heraus, dass das mit Glycerin zerriebene Serumalbumin aus dem Blute und Gewebssafte des gegen Rotlauf immunisierten

Schweines trotz 4monatlicher Aufbewahrung im Eisschranke seine volle Schutz- und Heilwirkung behalten hatte.

Später wurden von 8 verfügbaren Schweinen 4 zu Immunisierungszwecken verwendet, während 4 zur Kontrolle dienten. Die 4 Tiere wurden mit Serumalbumin geimpft, welches in der oben angedeuteten Weise aus 800 ccm Blut gewonnen und in 400 ccm 0,07 %iger Natronlösung mit einem Zusatz von Glycerin gelöst worden war. Die Schweine wurden darauf sämtlich mit dem klein gehackten Fleische von mit Rotlauf infizierten Tauben gefüttert und auch subkutan mit Rotlauf-Bouillonkultur geimpft. Da aber keines der Tiere, auch kein Kontrolltier an Rotlauf erkrankte, so haben die Versuche ein einwandsfreies Ergebnis überhaupt nicht herbeigeführt, sondern nur dargethan, dass das Schutzimpfungsverfahren bei Schweinen gefahrlos ist.

## 8. Brustseuche.

### Litteratur.


1. Hell, Immunisierungsversuche mit Blutserum gegen Brustseuche. Zeitschr. f. Veterinärk. IV. Jahrgang, 1892, S. 527.
2. Toepper, Blutseruminjektionen als Schutz- und Heilmittel gegen Brustseuche. Berliner tierärztl. Wochenschr. 1893, S. 13.
3. Toepper, Die Brustseuche der Pferde und die Bekämpfung derselben durch die Impfung. Berliner tierärztl. Wochenschr. 1893, S. 341.
4. Eichhorn, Einige Schutzimpfungen mit Blutserum gegen Brustseuche nach Hell. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1893, S. 135.
5. Lies und Bertram, Mitteilung über die Blutseruminjektion als Schutzmittel gegen die Brustseuche. Berliner tierärztl. Wochenschr. 1893, S. 356.
6. Pilz und Neuse, Mitteilungen über Impfungen mit Blutserum zum Schutze gegen die Brustseuche. Zeitschr. f. Veterinärk., Bd. V, S. 203.
7. Wittig, Über Impfungen mit Blutserum zum Schutze gegen Brustseuche. Zeitschr. f. Veterinärk., Bd. V, S. 527.
8. Steffens, Impfungen mit Blutserum gegen Brustseuche. Zeitschr. f. Veterinärk. 1894. VI. Jahrgang, S. 63 u. 258.
9. Ebertz, Beobachtungen über Schutzimpfungen mit Blutserum gegen Brustseuche. Zeitschr. f. Veterinärk. 1894. VI, S. 254 u. 372.
10. Zschocke, Blutserumimpfung gegen Brustseuche. Bericht über das Veterinärwesen im Königr. Sachsen. Dresden 1894, S, 172.


Über Impfungen mit Blutserum zum Zweck der Immunisierung gegen Brustseuche liegen aus den letzten Jahren zahlreiche Mitteilungen vor. Da die von den Beobachtern erzielten Resultate miteinander nicht übereinstimmen, so lässt sich bisher ein endgültiges Urteil über die Bedeutung dieser Schutzimpfungen nicht aussprechon, indess gewinnt man den Eindruck, als ob das Verfahren bei Verbesserung der Methoden brauchbare Resultate herbeizuführen im Stande wäre.

Angeregt durch die von Behring, Kitasato, Ehrlich und anderen bei einer Reihe von Krankheiten erzielten Erfolge kam zuerst Hell (1) auf den Gedanken, die immunisierenden Eigenschaften des Blutserums bei der Brustseuche der Pferde praktisch zu verwerten. Da eine künstliche Immunisierung gegen Brustseuche bislang unausführbar ist, so benutzte er zum Immunisieren das Blutserum solcher Pferde, welche die Seuche nachweisbar durchgemacht hatten, ausgehend von der Erfahrung, dass solche Pferde in der Regel lebenslänglich immun gegen diese Krankheit bleiben. Die Versuche wurden zuerst ausgeführt bei der 2. Eskadron des 15. Husaren-Regiments, in welcher die Brustseuche ausgebrochen war.

Von Pferden, die 1888—1890 diese Seuche überstanden hatten, wurde das Blutserum in Dosen von 40 ccm den zu immunisierenden Tieren subkutan eingespritzt und die Injektionen mehrmals wiederholt, so dass die meisten Pferde innerhalb 2—3 Wochen im Ganzen 200—240 ccm erhielten. Insgesamt wurden 51 Pferde in dieser Weise behandelt und bei keinem derselben trat nach der Impfung trotz günstiger Ansteckungslegenheit Brustseuche auf.

Toepper (2) führte auf 2 Gütern, in deren Beständen die Brustseuche herrschte, bei 60 bezw. 44 Pferden die Injektion von Blutserum in derselben Weise aus und vermochte dadurch das weitere Umsichgreifen der Seuche unter den Beständen zu verhindern. Auf Grund seiner Beobachtungen gelangt er zu folgenden Schlüssen:

1. Es ist möglich, durch Einverleibung des Blutserums solcher Pferde, welche die Brustseuche überstanden haben, andere Pferde gegen diese Krankheit immun zu machen.
2. Es genügen nach meinen Erfahrungen 150 g zur Immunisierung.
3. Das Blutserum besitzt bei den an der Brustseuche erkrankten Pferden eine spezifische Heilwirkung. Zur Heilung müssen 2 bis 3 mal je 100 g Blutserum injiziert werden.

Anschliessend an diese vorläufige Mitteilung berichtet derselbe Autor (3) später ausführlich über die Ergebnisse seiner Versuche. Nach einer Besprechung des Wesens, der Geschichte und der Theorien der Immunität, der Ätiologie der Brustseuche und der von Hell ausgeführten Impfversuche referiert derselbe über die von Hell, Eichhorn, Rosenfeld und Neuse mit Blutserum gemachten Erfahrungen. Sodann folgt eine ausführliche Schilderung der Serumgewinnung und der Technik der Impfung. Es wurden auf 3 Gütern zusammen 90 Pferde zum Schutze gegen die Brustseuche geimpft und 3 erkrankte Pferde mit Blutserum behandelt. Von den schutzgeimpften Pferden erkrankte keines an der Brustseuche, trotzdem Infektionsgefahr vorlag, und bei den 3 bereits erkrankten Pferden trat nach der Einspritzung von Blutserum Heilung ein.

Auf Veranlassung des Obermedizinialrats Prof. Siedamgrotzki impfte Eichhorn (4) 15 Pferde in einem Bestande von 48 Stück nach Ausbruch der Brustseuche in demselben mit Blutserum zum Schutze gegen diese Krankheit. Die geimpften Tiere blieben zwischen den erkrankten bezw. rekonvaleszenten Pferden stehen, eine Desinfektion des Stalles fand nicht statt. Das Resultat war, dass nach Beginn der Impfungen neue Erkrankungen nicht mehr auftraten und auch in den 7 Wochen nach Beendigung der Impfung nicht wieder vorgekommen sind.

Lies und Bertram (5) führten in einem Bestande, in welchem die Brustseuche ausgebrochen war, bei 21 noch nicht erkrankten Pferden die Injektion von Blutserum aus und sahen keines von diesen erkranken. In einem anderen Bestande von 64 Pferden wurden 33 Tiere zu den Injektionen ausgewählt, auch von diesen erkrankte keines. Die Verfasser halten indes die Versuche nicht für beweiskräftig und erachten es nicht für ausgeschlossen, dass die strengen Isolier- und Desinfektionsmassregeln für sich allein die Weiterverbreitung der Seuche verhindert haben.

Pilz und Neuse (6) stellten gleichfalls Versuche über die Schutzwirkung und Heilkraft des Blutserums bei der Brustseuche an, welche indes keine günstigen Resultate lieferten. Bei den bereits infizierten Tieren blieb die Impfung ohne Erfolg; der Krankheitsverlauf war derselbe, wie bei den nicht geimpften Tieren. Die Immunisierungsversuche bei noch nicht erkrankten Tieren lieferten kein sicheres Ergebnis; in einzelnen Fällen schien das Blutserum zu schützen, in anderen dagegen traten auch unter den vorgeimpften Tieren Erkrankungen ein.

Wittig (7) spricht sich auf Grund eigener Erfahrungen über den Nutzen der Impfungen mit Blutserum zum Schutze gegen Brustseuche nicht günstig aus. Während in der einen Batterie nach Beginn der Impfungen keine Erkrankungen mehr auftreten, erkrankten in der anderen Batterie 10 von den geimpften Tieren an der Brustseuche.

Steffens (8) impfte nach dem Ausbruche der Brustseuche in einer Eskadron 8 Remonten mit Serum von einem 1889 durchgeseuchtem Pferde, darauf 8 Remonten mit Blutserum, welches von dem zuerst erkrankten Tiere entnommen war, nachdem dasselbe 4 Tage lang fieberfrei war. Später wurde noch der Rest der Pferde mit Serum von durchgeseuchten Tieren behandelt. Um eine schnellere und ergiebigere Gewinnung von Serum zu erzielen, wurde auf Anregung des Prof. Tereg vor dem Auffangen des Blutes in den desinfizierten Cylinder eine 0,9prozentige Lösung von Oxalsäure (1 : 9 Teilen Blut) eingefüllt, der Cylinder sorgfältig bedeckt und einige Male umgewendet, um die Mischung zu beschleunigen. Hierbei setzen sich die Blutkörperchen bald zu Boden, so dass die Impfung mit dem flüssigen Plasma schon nach wenigen Stunden vorgenommen werden

konnte. Eine Schädigung der Impfflüssigkeit durch die Oxalsäure wurde nicht beobachtet. Seit der Vornahme der Impfung sind Neuerkrankungen nicht mehr vorgekommen, obwohl die Rekonvaleszenten wieder in ihren Stand gebracht wurden und eine Desinfektion des Stalles unterblieb.

Bei einer anderen Eskadron, in welcher die Seuche einige Wochen später ausgebrochen war, wurden 27 Pferde mit dem Serum frisch durchgeseuchter Tiere geimpft. 5—6 Tage nach der Impfung zeigten 5 Remonten starke Temperatursteigerung und wurden sofort nochmals mit Serum von Pferden geimpft, die ebenfalls 1891 durchgeseucht hatten. Nach 8—17 Tagen erkrankten dieselben Pferde von neuem, aber nur leicht. Darauf wurden die übrigen Pferde nochmals mit Blutserum, welches frisch durchgeseuchten Pferden entnommen war, geimpft, wonach nur noch 2 Pferde erkrankten. Demnach hat die Impfung bei den beiden zuerst versuchten Eskadrons einen entschieden günstigen Einfluss ausgeübt, indem hier keine weiteren Erkrankungen erfolgten. Der nicht so günstige Verlauf bei der 3. Eskadron hat nach Steffens vielleicht seine Ursache darin, dass das von früher durchgeseuchten Pferden entnommene Serum nicht so sicher wirkt oder vielleicht in grösserer Menge angewendet werden muss.

Ebertz (9) impfte, als in einer Abteilung des Artillerie-Regiments von Scharnhorst die Brustseuche (12 Erkrankungsfälle, von denen 3 tödlich endeten) ausgebrochen war, sämtliche Pferde, welche die Seuche noch nicht durchgemacht hatten. Am ersten Tage wurden 94, am zweiten 127, am dritten 59 und am vierten Tage 26 Pferde geimpft, im Ganzen also 306 Pferde. Nach den Impfungen kamen keine weiteren Erkrankungen mehr vor, obwohl die Rekonvaleszenten zwischen die Gesunden gestellt wurden.

Aber dieser günstige Erfolg war nicht von langer Dauer. Etwa 6 Wochen nach der Impfung wurden sämtliche Ställe der Abteilung desinfiziert und 14 Tage darauf trat der erste Fall von Brustseuche auf, dem bald noch mehrere folgten. Ebertz hält es für leicht möglich, dass bei der Desinfektion des Stalles das in der Streu lagernde Kontagium ausgestreut worden ist und eine neue Infektion bedingt hat. Da nun nach der Impfung keine Pferde erkrankt waren, obwohl dieselben doch thatsächlich empfänglich für die Seuche waren, so stehen wir vor dem interessanten Ergebnis, dass die Impfung zwar eine Immunität hervorgerufen, diese aber nur kurze Zeit vorgehalten hat. Aber selbst wenn die durch Impfung erzeugte Immunität nur kurze Zeit bestände, so wäre dies immerhin schon ein grosser Vorteil, denn es wäre in diesem Falle durch die Schutzimpfung die Möglichkeit gegeben, den Seuchengang zu coupieren.

Zschocke (10) impfte 2 Jahrgänge von Remonten zweier Eskadronen nach Hells Vorgange mit Blutserum eben erst durchgeseuchter Pferde.

Der Erfolg war anscheinend ein guter, indem in den nächsten 2 Monaten keines von diesen Pferden an der Brustseuche erkrankte, dagegen von den nicht geeimpften Tieren desselben Jahrganges 12 von der Seuche ergriffen wurden. Nach dem günstigen Ausfall dieser Probe wurden umfangreichere Impfungen vorgenommen und die drei jüngsten Jahrgänge aller fünf Eskadronen in derselben Weise geimpft. Ein Stillstand trat jedoch in den Erkrankungen nicht ein, sondern die Seuche herrschte unter den geimpften Pferden noch etwa 3 Monate.

## 9. Tetanus.

### Litteratur.

1. Schütz, Versuche zur Immunisierung von Schafen u. Pferden gegen Tetanus. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. XV, 1892, S. 58.

Schütz (1) hat zusammen mit Behring, Kitasato und Casper eine Reihe von Tetanus-Immnnisierungsversuchen an Pferden und Schafen nach der Behring'schen Methode angestellt, deren Ergebnisse er in folgender Schlussbemerkung zusammenfasst:

I. Durch diese Versuche ist dargethan:

1. Dass Pferde eine hohe, Schafe dagegen eine geringe Empfänglichkeit für die Infektion durch die Tetanusbazillen besitzen.
2. Dass Pferde und Schafe durch das von Behring ermittelte Verfahren nicht nur gegen die Infektion mit lebenden Tetanusbazillen, sondern auch gegen die schädlichen Wirkungen derjenigen giftigen Substanzen geschützt werden können, welche von den Tetanusbazillen in Kulturen und im Tierkörper gebildet werden.
3. Dass die Widerstandsfähigkeit der immun gemachten Pferde und Schafe gegen lebende Tetanusbazillen und gegen das spezifische Tetanusgift bei fortgesetzen subkutanen Infektionen mit immer stärker wirkenden Kulturen oder mit allmälich ansteigenden Mengen derselben wächst und dass das Blut dieser Tiere immunisierende Eigenschaften erwirbt, welche sich in dem Maſse steigern, wie die Widerstandsfähigkeit zunimmt.
4. Dass die Inkubationsperiode des Tetanus bei Pferden 4—5 Tage bei Schafen 2—4 Tage beträgt.

II. Dagegen reichen die Ergebnisse der Versuche für ein Urteil über die Heilwirkung des Blutes immun gemachter Tiere noch nicht aus.

8.

# Übertragung von Infektionskrankheiten von Ascendenten auf Descendenten.

Von

**O. Lubarsch,** Rostock.

## Litteratur.


1. Auché, Durchtritt von Mikroben durch die Placenta bei zwei Fällen von Variola. Société de biologie à Paris. Semaine médicale 1892, No. 61.
2. Baumgarten, Lehrbuch der pathol. Mykologie, Bd. II, Abschnitt Tuberkulose.
3. Baumgarten, Über experimentelle congenitale Tuberkulose. Arbeiten a. d. pathol. Institut zu Tübingen, Bd. I, Heft 2, S. 322.
4. Charrin, Tuberculos e congénitale chez un foetus de sept mois et demi. Lyon médical 1873, p. 295.
5. Birch-Hirschfeld, Über placentare Infektion. Tagebl. d. 61. Versamml. deutscher Naturforscher u. Ärzte 1888, S. 81.
6. Derselbe, Zur Frage der Disposition für tuberkulöse Infektion. Verhandl. d. Gesellsch. deutscher Naturforscher u. Ärzte, Bd. II, S. 189.
7. Derselbe, Über die Pforten der placentaren Infektion. Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie, Bd. IX.
8. Derselbe und Schmorl, Über den Übergang von Tuberkelbacillen aus dem mütterlichen Blut auf die Frucht. Zieglers Beiträge, Bd. IX.
9. Carbonelli, Infezione congenita di un feto di madre sana. Rivista di ostetricia e ginecologia 1891.
10. Dohrn, Zur Frage der hereditären Infektion. Deutsche med. Wochenschr. 1892, No. 37.
11. Eberth, J. C., Geht der Typhusorganismus auf den Foetus über. Fortschr. der Med., Bd. VII, S. 161.
12. Ernst, Intrauterine Typhusinfektion einer lebensfähigen Frucht. Zieglers Beiträge zur pathol. Anatomie, Bd. VIII, S. 188.

12a. Eppinger, Die Hadernkrankheit. Jena, G. Fischer 1894.

13. Fränkel, E. und Kiderlen, Zur Lehre vom Übergang pathogener Mikroorganismen von der Mutter auf den Foetus. Fortschr. der Med., Bd. VII, No. 17.

14. Frasconi, Osservazioni cliniche e ricerche sperimentali sul passagio del bacillo del tifo della madre nel feto. Rivista generale ital. di clinice medica 1892, p. 282.
15. Galtier, Nouvelles recherches sur la virulence de la viande des animaux tuberculeux et sur l'hérédité de la tuberculose. Lyon médicale 1891, No. 10.
16. Gärtner, Experimentelle Untersuchungen über die Erblichkeit der Tuberkulose etc. Verhandl. d. Gesellsch. deutscher Ärzte u. Naturforscher in Bremen, Bd. II, 1890, S. 191.
17. Derselbe, Über die Erblichkeit der Tuberkulose. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XIII, S 101.
17a. Grancher, Semaine med. 1888, p. 297.
18. Giglio, Über den Übergang der mikroskop. Organismen des Typhus von der Mutter zum Foetus. Centralbl. f. Gynäkologie 1890, No. 46.
19. Hansen, A., Ist die Lepra eine „im Aussterben begriffene" Infektionskrankheit und ist sie erblich? Virchows Archiv, Bd. CXX, S. 476.
19a. Haupt, Die Bedeutung der Erblichkeit der Tuberkulose im Vergleich zu ihrer Verbreitung durch das Sputum. Berlin, Groner 1890.
20. Hildebrand, G., Zur Kasuistik des placentären Überganges der Typhusbacillen von Mutter auf Kind. Fortschr. d. Med., Bd. VII, S. 889.
21. Jani, C., Über das Vorkommen von Tuberkelbacillen im gesunden Genitalapparat bei Lungenschwindsucht mit Bemerkungen über das Verhalten des Foetus bei akuter allgem. Miliartuberkulose der Mutter. Virchows Archiv, Bd. CIII, S. 522.
22. Johne, Ein zweifelloser Fall von congenitaler Tuberkulose. Fortschr. d. Med., Bd. III, S. 198.
23. Jousset, P., De la transmission de la tuberculose par alimentation, cohabitation et hérédité. Etudes experim. et cliniques sur la Tuberkulose, T. III, 1892, Heft 2, p. 390.
24. Kockel, R. und Lungwitz, Über Placentartuberkulose beim Rind und ihre Beziehung zur foetalen Tuberkulose. Zieglers Beiträge, Bd. XVI, S. 274.
25. Landouzy, Revue de méd. 1887, p. 383. De la fréquence de la tuberculose du premier âge.
26. Landouzy und Martin, Sur quelques faits expérimentaux rélatifs à l'histoire de l'hérédo-tuberculose. Études expérimentales et cliniques sur la tuberculose, Bd. I, Paris 1887.
27. Latis, Sulla transmissione del carbonchio della madre al feto. Riforma medica 1889. p. 141.
28. Derselbe, Über den Übergang des Milzbrandes von der Mutter auf den Foetus und über die Veränderungen in den Gefässen, welche der Milzbrand hervorbringt. Zieglers Beiträge, Bd. X, S. 148.
29. Lehmann, Über einen Fall von Tuberkulose der Placenta. Deutsche med. Wochenschr. 1893, No. 9.
30. Derselbe, Weitere Mitteilungen über Placentartuberkulose. Berliner klin. Wochenschr. 1894, S. 601.
31. Derselbe, Weitere Mitteilungen über Placentartuberkulose. Ebenda, S. 646.
32. Levy, Über intrauterine Infektion mit Pneumonia crouposa. Archiv. f. experim. Pathol. Bd. XXVI.
33. Londè, Revue de la tuberculose 1893, p. 125.
34. Lubarsch, Über die intrauterine Übertragung pathogener Bakterien. Vichows Archiv, Bd. CXXIV, S. 47.
35. Maffucci, Über die tuberkulöse Infektion der Hühnerembryonen. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. V, No. 7.
35a. Derselbe, Sulla infezione tubercolare degli embrione del pollo; ricerche sperimentali. Giornale di anatomia etc. degli animali, Bd. II, 1889.

35b. Derselbe, Über das Verhalten des Embryo gegen Infektionen. Centralbl. f. allgem. Pathologie, Bd. V, S. 1.

36. Malvoz, Sur la transmission intraplacentaire des microorganismes. Annal. de l'institut Pasteur 1888, p. 121.

37. Malvoz et Brouvier, Deux cas de tuberculose bacillaire congénitale. Annal. de l'institut Pasteur 1889, p. 153.

37a. Marchand, Über einen merkwürdigen Fall von Milzbrand bei einer Schwangeren mit tödl. Infektion des Kindes. Virchows Archiv, Bd. CIX, S. 86.

38. Netter, Transmission intrauterine de la pneumonie et de l'infection pneumonique chez l'homme et dans l'espèce animale. Compt. rend. hebdom. des séances de la soc. de biol. 15 May 1889.

38a. Paltauf, Zur Ätiologie der Hadernkrankheit. Wien. klin. Wochenschr. 1888, No. 18—26.

39. Raynaud M. P., Une observation de syphilis conceptionelle. Soc. de dermat. et syphiligi. Séance de 12 Fevrier. Annal. de dermatol. etc. 1891, 25 Fevrier.

39a. de Renzi, La tisichezza polmonare. Napoli 1889.

40. Riffel, Mitteilungen über die Erblichkeit und Infektiosität der Schwindsucht. Braunschweig 1892, H. Brutu.

41. Rindfleisch, Verhandl. der Versamml. deutscher Ärzte u. Naturforscher, Bremen 1890. Diskussion über den Vortrag von Birch-Hirschfeld.

42. Rosenblath, Beiträge zur Pathologie des Milzbrandes. Virchows Archiv Bd. CXV, S. 371.

43. Sabouraud, Tuberculose congénitale. Société de Biologie 17 Oct. 1891.

43a. Sanchez-Toledo, Expériences sur la transmission de la tuberculose de la mère au Foetus. Compt. rend. de la soc. du biol. 1889, p. 323.

44. Sarwey, Ein Fall von spätgeborner Missgeburt mit congenitaler Tuberkulose. Archiv f. Gynäkologie, Bd. XLIII, 1892.

45. Schmorl und Kockel, Die Tuberkulose der menschlichen Placenta und ihre Beziehung zur congenitalen Infektion mit Tuberkulose. Zieglers Beiträge, Bd. XVI, S. 313.

46. Simon, Beitrag zur Lehre von dem Übergang pathogen. Mikroorgan. von Mutter auf Foetus. Zeitschr. f. Geburtsh. u. Gynäkol., Bd. XVI, Heft 1.

47. Spano, Recherches bactériologiques sur le Sperme d'Individues affectés de Tuberculose. Revue de la Tuberculose 1893, No. 4.

48. Thiercelin et Londé, Deux nouveaux cas de tuberculose congénitale. Médicine moderne 1893, No. 32.

49. Vitanza, Sulla transmissibilità dell' infezione colerica della madre al feto. Riforma medica 1890, No. 48, 49.

50. Viti, Contribuzione allo studio dell' infezione pneumonica congenita. Riform. med. 1890, No. 97, 98.

51. Walther, Eine Controluntersuchung der Jani'schen Arbeit: „Ueber das Vorkommen von Tuberkelbacillen im gesunden Genitalapparat bei Lungenschwindsucht." Zieglers Beitr., Bd. XVI, S. 274.

52. Westermayer, Beitrag zur Vererbung der Tuberkulose. Inaug.-Diss., Erlangen 1893.

53. Wolf, F., Über das Verhältnis der Infektionsgefahr zum wirklichen Erkranken bei Tuberkulose. Verhandl. des Congr. f. innere Medicin 1892, S. 410.

54. Wolf, M., Über die Vererbung von Infektionskrankheiten. Virchows Archiv, Bd. 112, S. 136.

55. Derselbe, Über Vererbung von Infektionskrankheiten. Internat. Beitr. zur wissensch. Med. Festschr. f. Rud. Virchow, Berlin 1891, Bd. III, S. 155.

56. Derselbe, Über erbliche Übertragung parasitärer Organismen. Virchows Archiv, Bd. CV, S. 192.

Die Frage von der »Erblichkeit« der Infektionskrankheiten, die seit alten Zeiten das Interesse der Ärzte in Anspruch nahm, erhielt naturgemäss durch die Entdeckung der belebten Erreger zahlreicher Krankheiten neue Anregung, da sie somit aus dem Bereiche der Spekulation und statistisch-klinischen Untersuchung heraustrat und dem naturwissenschaftlichen Experimente zugänglich wurde. Nachdem schon in den Jahren 1882 und 1884 von Strauss und Chamberland, sowie Koubasoff Untersuchungen gemacht waren über den Übergang von Milzbrandbazillen von Mutter auf Fötus, waren es besonders die Arbeiten von Max Wolff (54) und die von Baumgarten (2) über den Infektionsmodus bei der Tuberkulose mit bekannter Lebhaftigkeit vertretenen Ansichten, die zahlreiche Forscher zu einer experimentellen Bearbeitung der Frage veranlassten. Bevor wir auf die Entwickelung der Frage weiter eingehen, ist es nötig, kurz den Begriff der »Erblichkeit von Infektionskrankheiten« zu erörtern. So lange man über die Ätiologie der ansteckenden Krankheiten noch völlig im unklaren war, hatte man keine Ursache, sich die Vererbung von Infektionskrankheiten anders vorzustellen, wie die Vererbung irgend einer normalen Eigenschaft. Nur bei den Beobachtungen über die hereditäre Syphilis hatte man bereits Gelegenheit, 2 Arten der erblichen Übertragung zu unterscheiden, 1. die direkte Infektion des Eies durch die Samenzellen, 2. die Infektion des Eies oder Fötus durch das mütterliche Blut. — Die neueren Arbeiten einerseits über die Vererbung, andererseits über die »erbliche« Übertragung von Infektionskrankheiten haben nun aber so wichtige Unterschiede zwischen beiden Prozessen ergeben, dass ziemlich gleichzeitig von mehreren Seiten gegen den Ausdruck »Vererbung von Infektionskrankheiten« Front gemacht worden ist. Schon Haeckel hat in der Diskussion über einen dieses Thema berührenden Vortrag von Gaertner (med. naturwissensch. Gesellschaft in Jena) auf die Unterschiede zwischen wirklicher Vererbung und der sog. Vererbung von Infektionskrankheiten aufmerksam gemacht, dann ist dies eingehender von A. Hansen (19) und Lubarsch (34) geschehen. Hansen hebt hervor, dass bei der erblichen Übertragung physiologischer Eigentümlichkeiten die Übertragung durch das Chromatin des Sperma- oder Eikerns geschieht, während die Übertragung von Infektionserregern unabhängig von dem Chromatin der Keimzellen vor sich geht. Lubarsch betont, dass bei dem einen Modus der sog. Vererbung von Infektionskrankheiten — der Übertragung der Infektionskeime durch die Placenta — die dem elterlichen Körper fremden Eindringlinge überhaupt nicht in Berührung mit den Keimzellen kommen; bei der anderen Art der »erblichen« Übertragung von Bakterien, welche direkt an die Keimzellen gebunden ist, handle es sich aber auch lediglich um ein Anhaften der Bak-

terien oder ihrer Sporen an der Aussenfläche dieser Zellen; nie käme es zu einer Vermischung derselben mit dem Chromatin der Keimzellen. Selbst wenn die kongentiale Syphilis gar nicht durch belebte Mikroorganismen. sondern nur durch ihre Gifte erzeugt würde, welche von den Keimzellen aufgenommen werden, dürfte man zwar von einer Heredität der Syphilis, nicht aber von einer Vererbung erworbener Krankheitsprodukte sprechen. Zur scharfen Kennzeichnung der Gegensätze führt Lubarsch folgendes Beispiel an. »Ererbte der Sohn eines syphilitischen Vaters von diesem eine gebogene Nase, so war diese spezielle Ausbildung von vornherein durch den Spermakern bestimmt; bilden sich bei dem Sohn aber späterhin auch Gummata in der Leber aus, so verdanken diese ihre Entstehung nicht den Substanzen des Spermakerns, sondern, selbst wenn es sich um unorganische Gifte handeln sollte, zufälligen Beimischungen desselben«. Lubarsch schlägt deswegen vor, die Übertragung pathogener Bakterien von Mutter auf Kind (durch die Placenta) als eine Metastase in einen anderen Organismus, die Übertragung durch den Samen oder das Ei dagegen als »eine durch die Keimzellen vermittelte Infektion« zu bezeichnen. — Diese Unterscheidung zwischen — noch kürzer ausgedrückt — placentarer und germinaler Infektion wird auch im folgenden durchgeführt werden.

Wenn wir zunächst die Krankheiten erwähnen wollen, bei denen beim Menschen mit Sicherheit eine placentare Übertragung von Mikroorganismen nachgewiesen ist, so sind es folgende: Milzbrand [Marchand (37a), Paltauf (38a)]; Typhus [Eberth (11), Ernst (12), Hildebrandt (20), Frasconi (14), Giglio (18)]; Pneumonie [Levy (32), Netter (38), Carbonelli (8), Viti (50)]; Tuberkulose [Birch-Hirschfeld (4 u. 7), Charrin (9), Lehmann (31), Rindfleisch (41), Sarwey (44), Schmorl und Kockel (45)]; ferner die Erreger verschiedenartiger Eiterungen Auché (1), Fraenkel und Kiderlen (13). Bei einer Reihe von anderen Bakterienerkrankungen, wo in Tierexperimenten placentare Übertragung nachweisbar war, z. B. Cholera [Vitanza (49)], ist bis jetzt beim Menschen ein Beweis für die gleiche Übertragung nicht erbracht. — Verhältnismässig selten scheint der Übergang beim Milzbrand zu sein; denn hier liegt eigentlich nur ein beweisender Fall von Paltauf vor, welcher bei einem 5 Monat alten Fötus einer an Hadernkrankheit verstorbenen Frau in der Lunge Milzbrandbazillen nachwies. Der Fall von Marchand (37a), wo das Kind einer milzbrandigen Puerpera am 4. Tage nach der Geburt an Milzbrand starb, ist nach Marchands eigener Meinung nicht ganz für die placentare Infektion beweisend, da der Übergang der Bazillen wahrscheinlich erst während der Geburt bei der Lösung der Placenta zustande kam; häufig scheint

dagegen die placentare Infektion mit Pneumoniemikroben zu sein. Schon Marchand hat als einer der ersten ein exquisites Beispiel von Übertragung einer lobären Pleuropneumonie von der Mutter auf das Kind berichtet[1]), nur der bakteriologische Nachweis wurde verabsäumt; Levy (32), Netter (38) und Viti (50) haben dann weiter in mehreren Fällen den bakteriologischen Nachweis gebracht, dass die im fötalen Blute und den Organen gefundenen Mikroben identisch mit denen bei der Mutter waren, und Netter hat im besonderen die Bedingungen formuliert, unter denen eine placentare Infektion mit Pneumokokken stattfindet, worauf noch weiter unten zurückzukommen ist; ebenfalls nicht ganz selten ist, nach den vorliegenden Mitteilungen, der Übergang von Typhusbazillen und Eitererregern; während dagegen der Übergang von Tuberkelbazillen, trotz einiger neueren Beobachtungen, verhältnismässig recht selten ist. — Schon diese Verschiedenheit im Verhalten der einzelnen Infektionserreger drängte dazu, im allgemeinen die Bedingungen zu erforschen, unter denen es zu einer placentaren Infektion kommen kann, und hierzu konnte in erster Linie nur das Experiment dienen. Max Wolff (54, 55) kam auf Grund umfangreicher Experimente zu dem Ergebnis, dass ein Übergang pathogener Mikroben von Mutter auf Kind äusserst selten und nur dann stattfinden kann, wenn es zu schwereren krankhaften Veränderungen (besonders Blutungen) in der Placenta gekommen ist. Bei diesen Infektionsversuchen mit Milzbrandsporen an 8 trächtigen Meerschweinchen und 1 Kaninchen konnte seiner Meinung nach niemals ein Übergang der Bazillen auf den Fötus nachgewiesen werden, und auch in den Placenten, deren mütterlicher Teil reichlich Milzbrandbazillen enthielt, wurden in den fötalen Zotten solche vermisst. Auch am Menschen ergaben Versuche mit dem Vaccinekontagium ein negatives Resultat; Wolff impfte 20 Schwangere mit Vaccine und zwar 17 mit vollem Erfolg; die an den Neugeborenen dieser Frauen vorgenommenen Impfversuche fielen alle positiv aus; es konnte also das Vaccinekontagium nicht intrauterin übergegangen sein.

Es war diesen Versuchsergebnissen gegenüber gleichgiltig, dass man eine etwas weitgehende Skepsis Wolffs anzuzweifeln und die zwei positiven Kulturergebnisse aus fötalen Organen, die Wolff durch zufällige Verunreinigungen mit mütterlichem Blute erklären wollte, als beweisend für die placentare Infektion anzuerkennen versuchte. (Baumgarten.) Als Hauptresultat schien doch immer bestehen zu bleiben, »dass die Placenta, abgesehen von seltenen durch pathologische Veränderungen derselben bedingten Ausnahmefällen, zu allen Zeiten der Schwangerschaft eine unüberschreitbare Schranke für die Milzbrandbazillen

[1]) Beiträge zur Kenntnis der Dermoidgeschwülste. 22. Bericht der Oberhess. Gesellschaft für Natur- und Heilkunde zu Giessen.

bildet.« Dieses Ergebnis erschien um so plausibler, als ja allgemein anerkannt werden musste, wie gerade die neueren histologischen Untersuchungen über den Bau der Placenta sicher gestellt hatten, dass eine direkte Kommunikation zwischen mütterlichem und fötalem Blute nicht besteht. Es erschien daher schon a priori wahrscheinlich, dass die völlig normale Placenta einen Schutz gegen den Übergang selbst belebter korpuskulärer Elemente darbietet. Wolff fand daher mit seinen Ansichten vielfache Zustimmung und gerade der nächste Bearbeiter der Frage Malvoz (35), schloss sich ihm vollkommen an. Derselbe wies zunächst nochmals nach, dass unbelebte korpuskuläre Elemente, sowie nicht pathogene Mikroorganismen nicht imstande sind, die Schranke der Placenta zu durchbrechen. Wurden dagegen einem trächtigen Kaninchen oder Meerschweinchen pathogene Mikroorganismen eingeführt, so konnte eine placentare Infektion des Fötus um so häufiger beobachtet werden, je mehr die betreffenden Spaltpilzen in der Lage waren, die Placenta selbst zu schädigen. So wurde bei der Impfung mit Hühnercholerabazillen, die bekanntlich besonders leicht Blutungen hervorbringen, geradezu regelmässig der Übergang der Bazillen auf den Fötus beobachtet, während z. B. unter 163 mit fötalen Organen an Milzbrand verstorbener Muttertiere (Kaninchen) beschickten Kulturen nur 4 positiv ausfielen. In den Placenten mit Hühnercholera infizierter Kaninchen fand denn Malvoz auch bereits grob anatomisch erkennbare Blutungen im Amnion, während solche in den Placenten an Milzbrand gestorbener Kaninchen stets vermisst wurden. Wohl aber kamen solche Blutungen auch in den Placenten mit Milzbrand geimpfter Meerschweinchen zur Beobachtung und demgemäss konnte auch in der Hälfte aller Fälle bei Meerschweinchen eine placentare Infektion mit Milzbrandbazillen nachgewiesen werden. Malvoz kommt im ganzen zu dem Ergebnis, dass die placentare Infektion nur möglich ist bei Läsionen der Placenta, die allerdings bei verschiedenen Krankheiten verschiedener Natur sein können; von sekundärer Bedeutung sind dann auch die verschiedene Virulenz der Mikroben, die verschieden lange Zeit, die zwischen Impfung und Tod vergeht, endlich auch der verschiedene Bau der Placenten und die wechselnde Dicke des Chorionepithels. Auch Eberth (11), Ernst (12) und Hildebrandt (20) neigen der Ansicht zu, dass gröbere Läsionen der Placenta vorhanden sein müssen, um den Übergang von Mikroorganismen auf den Fötus zu ermöglichen. Und man wird ihnen für ihre Fälle, wo es sich um den Übergang von Typhusbazillen handelte, wohl ohne weiteres zustimmen dürfen. Denn bei Mikroorganismen, die nur in so geringen Mengen im Blute vorkommen wie Typhusbazillen, würde es unverständlich sein, wie sie aus der Placenta, wo sie natürlich auch nur in sehr geringen Mengen sich vorfinden, in

den fötalen Kreislauf gelangen sollten. Birch-Hirschfeld (5), der sowohl bei einer trächtigen Ziege wie bei 2 Kaninchen den Übergang von Milzbrandbazillen auf den Fötus nachweisen konnte, ist dagegen kein Anhänger der Blutungstheorie. Nach ihm kann der Übergang stattfinden, ohne dass irgend welche nachweisbare pathologische Veränderungen in der Placenta vorhanden sind, 1. in der Weise, dass vereinzelte Bazillen durch das Epithel der Chorionzotten hindurchtreten, 2. dadurch dass Milzbrandbazillen aus den feineren, von zelligen Wänden begrenzten Bluträumen der Placenta materna in das Gewebe der zwischen den Läppchen der letzteren verlaufenden epithellosen sog. Haftzotten durchwachsen. In seiner ausführlichen Arbeit (7) versuchte er besonders zu zeigen, wie gerade der verschiedene Bau der Placenten für die vorliegende Frage von grosser Bedeutung ist. Bei Kaninchen und Ziegen, wo je 2 mal unter 3 bezw. 2 Versuchen der Übergang von Milzbrandbazillen stattfand, scheint der anatomische Bau der Placenta den Übergang zu begünstigen. Zwar ist in der Ziegenplacenta der Zusammenhang zwischen fötalen Zotten und intravillösen Räumen ein sehr lockerer, sodass scheinbar ungünstige Verhältnisse für die placentare Infektion der Föten vorliegen; der Epithelüberzug der Zotten ist aber ein so äusserst zarter, dass bei starker Vermehrung der Bazillen in der mütterlichen Placenta besonders leicht eine Schädigung der Epithelien zustande kommen kann. In der Kaninchenplacenta dagegen ist nicht nur der Zusammenhang zwischen mütterlicher und fötaler Placenta ein sehr fester, sondern es wird durch das Angrenzen epithelloser, gefässhaltiger Chorionfortsätze (sog. Haftzotten) an mit mütterlichem Blute gefüllte Hohlräume das Hineinwachsen der Mikroben in den fötalen Teil der Placenta geradezu begünstigt. Bei Mäusen dagegen, wo nur 1 mal unter 4 Versuchen ein Übergang von Milzbrandbazillen nachweisbar war, ist die fötale Placenta durch ein dichtes und hohes Epithel der Chorionzotten relativ gut geschützt, sodass schon besondere Bedingungen erfüllt sein müssen, um die placentare Infektion zu ermöglichen. — Da auch in der menschlichen Placenta epithellose Haftzotten vorhanden sind, so hält Birch-Hirschfeld sie für ungefähr ebenso leicht lädierbar, wie die Kaninchenplacenta. Im übrigen gibt auch er zu, dass verschiedene Momemte, wie Virulenz der Bakterien, Empfänglichkeit der Versuchstiere, für den Ausfall der Experimente von Bedeutung sind. Auch Simon (46) und Latis (27 und 28) betonen mehrfach, dass auch bei gelungenen Experimenten Placentaveränderungen fehlen. Simon glaubt, dass der Krankheitsdauer eine grosse Bedeutung für den Übergang der Milzbrandbazillen auf den Fötus zukommt. Er fand bei Kaninchen bei auffallend kurzer Krankheitsdauer Bazillen nur in der mütterlichen Placenta, während sie bei normaler Dauer auch in der fötalen Placenta, dem Fruchtwasser

den Eihäuten und der Körperoberfläche des Fötus gefunden wurden. Referent hat schon früher seine Bedenken gegen diese Angaben nicht unterdrücken können und muss dieselben hier wiederholen. Es steht zunächst fest, dass ähnliche Befunde von keinem anderen Autor erhoben worden sind; niemals sind, auch in solchen Fällen, wo ein Übergang der Milzbrandbazillen auf den Fötus nachweisbar war (Birch-Hirschfeld, Lubarsch, Malvoz), die Bazillen überhaupt an der Körperoberfläche des Fötus, geschweige denn dort ausschliesslich gefunden worden; vielmehr fand man sie in den inneren Organen, besonders der Leber. Die Befunde Simons sind daher wahrscheinlich dadurch zu erklären, dass bei der Präparation — namentlich kleiner Föten — die in der mütterlichen Placenta reichlich vorhandenen Bazillen in die zarten Eihäute und die Körperoberfläche des Fötus mechanisch eingepresst wurden: wie das auch Referent in einem Falle (vergl. Virchows Archiv, Band 124, S. 49) passiert ist. Die Versuchsergebnisse Simons können daher für unsere Frage nicht verwertet werden und es kann wohl mit Recht der Satz aufgestellt werden, dass bei einem ausschliesslichen Nachweis von Mikroben an der Körperoberfläche von Föten die placentare Infektion nicht als bewiesen angesehen werden darf. Latis, der bei Meerschweinchen 8 mal unter 15 Versuchen den Übergang von Milzbrandbazillen beobachtete, ohne jemals Hämorrhagien in der Placenta anzutreffen, sieht die Hauptursache des Überganges der Milzbrandbazillen in ihrer Fähigkeit, die Gefässwände zu durchwandern. Diese Eigenschaft suchte er noch durch besondere Experimente zu demonstrieren; brachte er Meerschweinchen sterilisierte Hollundermarkstückchen in die Bauchhöhle und infizierte sie nachher mit Milzbrand, so konnten nach einiger Zeit auch im Hollundermark freie (d. h. nicht durch Leukocyten transportierte) Bazillen nachgewiesen werden; auch im Mesenterium konnte er eine Diapedese von Milzbrandbazillen zugleich mit dem Austritt roter und weisser Blutkörperchen beobachten. Auch Lubarsch (34) glaubt, dass die Wolff'sche Blutungslehre uns die verschiedenen Erfahrungen über den Übergang von Mikroorganismen auf den Fötus nicht erklären kann; denn in der Mehrzahl der Fälle vermisst man Blutungen oder überhaupt histologisch nachweisbare Veränderungen der Placenta völlig; so konnte er in 3 positiven Versuchsergebnissen bei Kaninchen nur einmal eine Blutung in der Placenta auffinden und unter 9 positiven Fällen bei Meerschweinchen nur einmal geringfügige beginnende Nekrose der Chorionepithelien und einmal beginnende Thrombusbildung nachweisen, und selbst in einem Falle, wo beim Meerschweinchen künstlich eine grössere Placentarblutung erzeugt worden war, blieb der Übergang der Bazillen aus; freilich gibt Lubarsch zu, dass,

wenn die übrigen Bedingungen für die placentare Infektion erfüllt sind, durch Placentarblutungen der Übergang wesentlich unterstützt werden kann, wie denn auch bei dem Kaninchen mit spontanen Placentarblutungen und einem Meerschweinchen mit künstlich erzeugten Blutungen der Übergang der Bazillen ein ganz besonders reichlicher war. Was die Art und Weise des Überganges anbetrifft, so pflichtet er Latis darin bei, dass die Milzbrandbazillen imstande sind, durch die Kapillaren und die Epithelien hindurchzuwachsen und zieht zur Analogie die Verhältnisse des Inhalationsmilzbrandes herbei, wo ebenfalls die Milzbrandbazillen aus den Alveolen durch die Epithelien hindurch in die Blutbahn eindringen. Es sei dabei ein Streit mit Worten zu diskutieren, ob es sich dann um eine intakte Oberfläche handele oder nicht; denn wie schon Birch-Hirschfeld herorgehoben hat, liegt die Ursache der Durchlässigkeit dann eben in der Eigenschaft der Bakterien, die Gewebe zu schädigen, und es ist deswegen zweifellos, dass pathogene Bakterien die Fähigkeit besitzen werden, bis dahin intakte Oberflächen zu durchwachsen. Wenn nun trotzdem die Milzbrandbazillen nicht immer von den Muttertieren auf den Fötus übergehen, so liegt das an folgenden Punkten. Damit die Bazillen aus der mütterlichen Placenta in die fötale eindringen können, müssen zwei Bedingungen erfüllt sein: 1. sie müssen sich in den intravillösen Räumen so reichlich vermehrt haben, dass sie dort kaum mehr Platz finden, 2. sie müssen genügend Giftstoffe produziert haben, um den Zusammenhang der schützenden Epitheldecke lockern zu können. Es kommt also auch die Zeitdauer in Betracht; aber nicht wie Malvoz und Simon gemeint, und Wolff und Rosenblath (42) bestritten hatten, die Dauer der gesamten Erkrankung, sondern nur die Zeit, die von der Ansammlung der Bazillen in der Placenta bis zum Tode des Tieres verläuft. Wenn nun aber auch hierbei zwischen den verschiedenen Tierklassen Unterschiede auffallen, so liegt das nicht an dem verschiedenen anatomischen Bau der Placenta, denn schliesslich können eben die Milzbrandbazillen alle Gewebsschranken durchbrechen, sondern an den biologischen Unterschieden in dem Verhalten der verschiedenen Tierkörper gegenüber den Bazillen. Länge der Krankheit deckt sich weder bei allen Tierklassen, noch bei allen Individuen mit höchster Vermehrung der Bazillen; dazu kommt noch, dass, wie übrigens schon Malvoz kurz erwähnt hat, die Milzbrandbazillen erst sehr spät im Uterus und der Placenta sich ansiedeln, sodass die Zeit, welche zwischen dem ersten Auftreten der Bazillen in der Placenta und dem Tode des Tieres liegt, nur ausserordentlich kurz sein kann; so konnte nachgewiesen werden, dass bei Meerschweinchen, die mit Kulturen geimpft waren, welche durchschnittlich nach circa 28 Stunden den Tod der Tiere herbeiführten, selbst

in der 25. Stunde nur minimale Mengen von Milzbrandbazillen in der Placenta waren. Aber es kommt selbstverständlich nicht nur auf die Dauer des Aufenthaltes der Bazillen in der Placenta an, sonder vor allem auch auf ihre Vermehrung daselbst, und diese pflegt überhaupt im Körper nur bei solchen Tieren einen besonders hohen Grad zu erreichen, welche relativ rasch dem Milzbrand erliegen. Auf diese Weise erklärt es sich, dass auch bei Meerschweinchen, die erst nach 80 Stunden (Rosenblath) oder sogar erst nach 94 Stunden (Lubarsch) starben, der Übergang vermisst werden konnte, und auch die erst neuerdings von Eppinger (12a) genauer mitgeteilten Fälle, wo bei 2 graviden am 3. resp. 6 Tage der Milzbranderkrankung gestorbenen Frauen eine placentare Infetion der Föten vermisst wurde, wird durch diese Auffassung gut erklärt; denn Eppinger notiert ausdrücklich, dass in den intravillösen Räumen der mütterlichen Placenta nur mit grosser Mühe und vereinzelt Milzbrandbazillen aufgefunden werden konnten. Lubarsch resümiert sich also dahin, dass trotz der Fähigkeit der Milzbrandbazillen, durch Epithelien hindurch in die Blutbahn einzuwachsen, der Übergang der Bazillen auf den Fötus deswegen selten geschieht, weil sie teils überhaupt nur eine sehr kurze Zeit in der Placenta vegetieren, teils aber bei der betreffenden Tierart nur eine sehr mässige Vermehrung erfahren. Diese für die Verhältnisse bei der Milzbrandinfektion aufgestellten Grundsätze geben aber auch eine Richtschnur bei der Beurteilung anderer Infektionen, weil wir ja mutatis mutandis bei allen Infektionserregern die Eigenschaft, in der Placenta geringe Schädigungen hervorzurufen, anerkennen müssen. Der besonders häufige Übergang der Pneumoniekokken, sowohl beim Menschen wie beim Kaninchen, wo ihn auch Lubarsch mehrfach beobachtet hat, erklärt sich dadurch, dass diese Kokken 1. relativ frühzeitig in die Placenta gelangen und 2. sich dort reichlich vermehren können. Wenn beim Menschen durchaus nicht so regelmässig wie beim Kaninchen der Übergang von Pneumoniekokken stattfindet, so liegt das daran, dass durchaus nicht in allen Fällen von Pneumonie die Kokken reichlich im Blute auftreten, sondern oft nur spärlich in der Milz zurückgehalten werden und dann gar nicht oder nur in minimaler Menge in die Placenta gelangen. Ein Gleiches gilt für die gewöhnlichen Eitererreger, bei denen auch beim Menschen öfter ein Übergang auf den Fötus nachweisbar war (Auché Streptokokken; Fraenkel und Kiderlen Staphylokokken). Für den Staphylococcus pyogenes aureus hat dann auch M. Wolff (55) bei Kaninchen den Nachweis des häufigen Überganges erbracht; wenn auch Wolff in seiner zweiten Arbeit seine erste Ansicht aufrecht zu erhalten sucht, so stellt er sich doch im Grunde dadurch auf den Standpunkt des Referenten, dass er die Bedeutung der Aufenthaltsdauer der Mikroben

in der Placenta anerkennt und durch eigene Versuche beweist, wie wenig z. B. künstlich hervorgebrachte Blutungen imstande sind, einen Übergang der Bakterien herbeizuführen. — Inwieweit die vom Lubarsch vertretene Ansicht über die Bedingungen der placentaren Infektion auch für die Tuberkulose Geltung haben, muss bei der Wichtigkeit gerade dieser Frage besonders betrachtet werden.

Baumgarten (2, 3) ist es gewesen, dem das grosse Verdienst zukommt, durch seine mit vielem Geist und Energie vorgetragenen Ansichten über die Erblichkeit der Tuberkulose die ganze Frage in Fluss gebracht zu haben. Baumgarten geht bekanntlich soweit, eine extrauterine Infektion mit Tuberkelbazillen für eine grosse Seltenheit zu erklären, und die übergrosse Anzahl aller Fälle von Tuberkulose auf eine intrauterine oder germinative Infektion mit Tuberkelbazillen zurückzuführen. Als Stütze für diese Anschauung dienen ihm 1. die Untersuchungen über die placentare Infektion, die mit Sicherheit zeigen, dass gegenüber pathogenen Spaltpilzen die Placenta keine undurchdringbare Schranke bildet, 2. die Experimente Maffuccis über die Infektion von Hühnereiern mit Tuberkulose. 3. Fälle von sicherer kongenitaler Tuberkulose bei neugeborenen Tieren und Menschen, welche letztere er noch dadurch zu vermehren sucht, dass er einen Teil der Fälle von congenitaler Syphilis zum mindesten als Mischinfektion mit Tuberkulose auffasst. 4. die durch zahlreiche pathologisch-anatomische Untersuchungen begründete Lehre von der langen Latenz der Tuberkulose im menschlichen Körper. Auf Grund dieser Untersuchungen und Überlegungen hält sich Baumgarten sogar für berechtigt, die ganze Lehre von der »ererbten tuberkulösen Prädisposition« dahin zu reformieren, dass nicht eine mystische Disposition, sondern stets der Bazillus selbst übertragen würde und dass dies auch bei dem »Überspringen von Generationen der Fall sei, d. h. er hält es für möglich, dass auch bei latenter Tuberkulose Tuberkelbazillen durch die Keimzellen übertragen werden können. Diesen zum Teil auf allgemeinen Überlegungen beruhenden Anschauungen Baumgartens haben sich vor allem Jousset, Haupt und Riffel angeschlossen, von denen die letzteren den Versuch gemacht haben, statistisch die Bedeutung der »erblichen« Übertragung der Tuberkulose gegenüber der Infektionstheorie hervorzuheben; auf diese Arbeiten wird weiter unten näher eingegangen werden. Sehen wir uns zunächst an, wie sich die experimentellen Ergebnisse über die placentare Infektion mit Tuberkelbazillen stellen, so ergibt sich folgendes. Die ersten hierüber vorliegenden Mitteilungen, die allerdings einer näheren Kritik nicht standhalten, wie Baumgarten selbst zugibt, von Landouzy und Martin (26) lauteten günstig für die Frage der placentaren Üdertragung. Auch die schon in den Jahren 1883—84 angestellten Versuche von de Renzi sollen

zum Teil positiv ausgefallen sein, d. h. fünfmal konnte bei 18 Meerschweinchenversuchen die placentare Übertragung auf die Föten nachgewiesen werden. Allein auch gegen diese Versuche können, wie Gärtner näher ausgeführt hat, eine Reihe von Einwendungen erhoben werden, vor allem sind die speziellen Angaben so ungenau, dass mannigfache Zweifel erlaubt sind, besonders erscheint es auch in einzelnen Fällen, wo die jungen Meerschweinchen erst nach 13 Tagen bis 2 Monate nach der Geburt getötet wurden, durchaus nicht ausgeschlossen, dass die Tuberkulose extrauterin erworben wurde. Die folgenden sorgfältig ausgeführten und genau dargestellten Versuche von M. Wolff (56), Sanchez-Toledo (43a) und Grancher (17a) lauten dagegen völlig negativ. M. Wolff konnte bei 42 Föten von tuberkulösen Kaninchen und Meerschweinchen mikroskopisch nirgends Tuberkelbazillen oder Tuberkulose entdecken, érst in seiner späteren Arbeit berichtet er über eine zweifellose Übertragung bei einem Meerschweinchen, wo durch Verimpfung einer halben Leber auf Meerschweinchen die Tuberkulose nachgewiesen wurde. Da bei den ersten Versuchen nur mikroskopische Uutersuchungen gemacht wurden, können diese negativen Resultate nicht als beweiskräftig angesehen werden. Grancher infizierte 9 trächtige Meerschweinchen; von den Jungen, die gleich nach der Geburt getötet wurden, wurden Organteile anderen Meerschweinchen in die Bauchhöhle eingeimpft, ohne dass sich daran Tuberkulose anschloss; das gleiche negative Ergebnis wurde erzielt bei Impfungen mit den Organen eines von einer tuberkulösen Kuh stammenden Kalbsfötus. Sanchez-Toledo ging bei seinen Versuchen besonders sorgfältig vor; es wurden nicht nur von den Organen der Föten mit Tuberkelbazillen infizierter trächtiger Meerschweinchen zahlreiche mikroskopische Untersuchungen in Deckglas- und Schnittpräparaten gemacht, sondern auch die Organe (Milz und Leber) zu Kultur- und Übertragungsversuchen auf andere Meerschweinchen benutzt, Das Resultat war in allen Versuchen negativ; gleichviel ob die Tuberkelbazillen direkt in die Blutbahn (15 Versuche mit 35 Föten) oder in die Pleurahöhle (11 Versuche mit 17 Jungen), oder in das Unterhautzellgewebe (9 Versuche mit 13 Jungen) eingespritzt waren. — Auch die Versuche Baumgartens fielen, vielleicht von einem abgesehen, negativ aus. Positive Ergebnisse liegen dagegen vor von Gärtner. (Die angeblich positiven Resultate von Galtier (15) sind sehr zweifelhaft, da es sich in dem einen Falle, wo 3 von 5 Jungen eines 14 Tage nach der Begattung mit Tuberkelbazillen geimpften Kaninchens tuberkulös befunden wurden, wahrscheinlich um eine durch dieMilch übertragene Tuberkulose handelt; was um so wahrscheinlicher ist, als eine placentare Infektion bei der kurzen Tragezeit der Kaninchen wohl mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann.) Von den verschiedenen, äusserst genau mitgeteilten und sehr sorgfältig

erdachten Versuchsreihen Gärtners ist die erste über die abdominelle Infektion von Mäusen für die Frage der placentaren Infektion nicht mit Sicherheit zu verwerten, weil hier auch bereits das Ei selbst — und zwar sowohl im Ovarium wie im Uterus — infiziert sein konnte. Auf diese Versuche, bei denen übrigens unter 19 Würfen nur zweimal ein positives Resultat erzielt wurde, wird unten bei der Besprechung der germinativen Infektion zurückzukommen sein. — Die Versuche, die sich direkt auf die placentare Infektion beziehen, teilt Gärtner ein in solche bei a) akuter Miliartuberkulose und b) bei chronischer Allgemeintuberkulose infolge primärer Lungentuberkulose. Bei der Versuchsreihe a) wurden, um die Verhältnisse bei der akuten Miliartuberkulose des Menschen einigermafsen nachzuahmen, trächtigen Kaninchen in die Ohrvene $^1/_2$ bis 2 ccm einer Aufschwemmung von Glycerinagartuberkelbazillenkultur eingespritzt. Im ganzen wurden 10 Tiere so behandelt, die 51, darunter 25 tote oder unreife Früchte lieferten. Zwischen der Injektion und der Geburt lagen 4—17 Tage. Zum Nachweis der Tuberkelbazillen in den Föten wurde so vorgegangen, dass nach Einlegung der Föten in 2 $^0/_{00}$ Sublimatlösung, Abspülung derselben mit sterilem Wasser und Spaltung der Eihäute die kleinen Embryonen ganz in einem Mörser zerstampft wurden und das so gewonnene Pulver Meerschweinchen in die Bauchhöhle injiziert wurde; bei den grösseren Föten wurde nicht der ganze Körper, sondern nur sämtliche Organe der Körperhöhle incl. sämtlicher Lymphknoten der Bauch- und Brusthöhle zerstampft und zur Injektion verwendet. Das Ergebnis dieser Versuche war, dass von den 51 Föten 5, d. h. ca. 10 $^0/_0$ tuberkulös befunden wurden. Sowohl in lebenden als todtgeborenen, in reifen und unreifen, in solchen, die in natürlicher Weise geboren oder durch sectio cäsarea gewonnen waren, konnten Tuberkelbazillen nachgewiesen werden und auch die Menge der in die Blutbahn injizierten Bazillen schien von keinem wesentlichen Einfluss auf das Versuchsergebnis zu sein. — Bei der Versuchsanordnung b) wurden ausschliesslich Mäuse benutzt, denen einige Tropfen einer starken Tuberkelbazillenaufschwemmung in die Luftröhre gespritzt wurden, Von 56 Tieren einer Versuchsreihe gebaren 4 Tiere einmal, eins zweimal, 4 dreimal, eins viermal, sodass im ganzen 22 Würfe mit 89 Jungen zur Untersuchung kamen, wovon jedoch noch 4 Würfe mit 15 Jungen abgehen, da die mit dem Organextrakt geimpften Meerschweinchen bald nach der Impfung starben. Von den übrigen 9 Mäuseweibchen gebaren 7 tuberkulöse Junge. Von 3 Weibchen, die nur einmal gebaren, hatten 2 gesunde, 1 tuberkulöse Nachkommen. 6 Weibchen gebaren in einem Wurfe nur gesunde, in anderen auch tuberkulöse Früchte. Die Geburt der infizierten Jungen geschah 56, 250, 176, 82, 79, 60, 188 und 184 Tage vor dem Tode der infizierten Mutter; die

Zeit scheint also kaum von bedeutendem Einfluss auf die Infektion zu sein. In weiteren Versuchsreihen wurden noch 53 Mäuseweibchen in gleicher Weise infiziert; von diesen Tieren wurden aber mit Ausnahme eines einzigen Falles niemals tuberkulöse Nachkommen erhalten. Gärtner glaubt diese auffallende Thatsache dadurch erklären zu können, dass 25 dieser Tiere einige Zeit vor der Impfung mit virulentem Material mit wahrscheinlich abgestorbenen Bazillen geimpft waren; da auch durch tote Bazillen Knötchenbildung mit Lymphknotenentzündung entsteht, so nimmt Gärtner an, dass hierdurch — durch Verlegung zahlreicher Lymphbahnen — die Weiterverbreitung der Tuberkelbazillen verhindert und somit das überwiegend negative Ergebnis erklärt würde. Gärtner kommt auf Grund dieser Versuchsergebnisse im Gegensatz zu seiner älteren Auffassung zu dem Resultat, dass bei vielen Tieren, Mäusen, Kaninchen und wohl auch dem Menschen Tuberkelbazillen recht oft von der Mutter auf die Frucht übergehen.

Man wird im Ganzen diesen Schlusssätzen der ausgezeichneten Arbeit Gärtners zustimmen können, soweit sie sich wenigstens auf Mäuse und Kaninchen beziehen. Erkennt ja doch Gärtner selbst an, dass die Anwendung seiner Versuchsergebnisse auf die menschliche Pathologie zunächst einer subjektiven Färbung nicht entbehren kann. Dass in seinen Versuchen im Gegensatz zu den früheren, recht oft ein Übergang der Tuberkelbazillen nachgewiesen werden konnte, liegt selbstverständlich an der verbesserten Versuchsanordnung, durch welche die Chancen, kaum einen einzigen der im Körper der Föten etwa vorhandenen Bazillen zu verlieren, bedeutend erhöht wurden. Aber in einigen Punkten kann man doch gegen die Schlüsse Gärtners einige Bedenken erheben. Zunächst ist es bedauerlich, dass nicht angegeben ist, wie ausgedehnt die tuberkulösen Veränderungen in der Milz, Leber und Bauchhöhle der intratracheal geimpften trächtigen Mäuse waren. Denn nur so hätte man beurteilen können, ob sie den Fällen an die Seite zu stellen sind, die man beim Menschen mit Weigert als chronische Allgemeintuberkulose bezeichnet. Noch empfindlicher ist die Lücke, dass keine Untersuchungen über die Veränderungen der Placenta der geimpften Tiere vorliegen; denn auch dadurch wird die Verwertung der Versuche für die menschliche Pathologie erschwert. Endlich erscheint es zweifelhaft, ob der negative Ausfall der letzten 53 Mäuseversuche wirklich nur darauf zurückzuführen ist, dass durch die vorhergegangene Impfung mit totem Material die Verbreitung der Tuberkelbazillen erschwert wurde. Es ist das an und für sich unwahrscheinlich, weil die durch tote Tuberkelbazillen hervorgebrachten Veränderungen doch meist nicht so ausgedehnter Natur sind, um auf die Dauer die Verbreitung von Tuberkelbazillen wesentlich erschweren zu können. Sieht

man doch selbst beim Menschen, dass ältere chronische pneumonische, besonders anthrakotische Veränderungen, nicht immer einen vollständigen Schutz gegen die Weiterverbreitung von Tuberkelbazillen gewähren. Würde man nun die letzten 53 Mäuseversuche mitrechnen, so erhält man auf im ganzen 57 brauchbare Versuche 8 positive Resultate, d. h. 14 %, und nicht wie Gärtner, der die letzten Versuche völlig ausschliesst, rechnet 77 %. Wollte man aber selbst Gärtner zugeben, dass die negativen Ergebnisse der letzten Versuchsreihen durch die vorherige Impfung mit totem Material und die dadurch entstandenen Veränderungen zu erklären seien, so würde man doch auch zugeben müssen, dass beim Menschen in der Mehrzahl aller Fälle von Lungentuberkulose die Verhältnisse eher wie in den letzten Mäuseversuchen und nicht wie in den ersten liegen, da ja meistens in den bronchialen Lymphknoten anthrakotische oder ältere tuberkulöse Prozesse beim Erwachsenen vorhanden sind. — Trotz dieser Ausstellungen liegt das Bedeutsame der Gärtner'schen Arbeit in dem exakten Nachweis, dass in einer nicht geringen Anzahl von Fällen bei Mäusen und Kaninchen eine placentare Infektion mit Tuberkelbazillen vorkommt. — Die Experimente Maffuccís (35b), welcher schon 4 Stunden nach Injektion von Tuberkelbazillen in die Jugularvene trächtiger Kaninchen Bazillen in den fötalen Organen vorfand, sind kaum geeignet, auf die Verhältnisse bei spontaner Infektion angewendet zu werden. Kann doch dieser rasche Übergang überhaupt wohl nur durch eine erhebliche Erhöhung des Blutdrucks erklärt werden, durch den es eventuell zu Gefässzerreissungen in der mütterlichen Placenta kam oder dadurch, dass Maffucci zu einer Zeit die Bazilleninjektion vornahm, wo die mütterlichen und fötalen Gefässe noch in innigerem Zusammenhang stehen.

Sehen wir nun, wie es mit den Beobachtungen beim Menschen steht. Der erste sichere Fall von fötaler Tuberkulose ist wohl von Charrin (4) beobachtet worden, der bei einem von einer tuberkulösen Mutter etwas zu früh geborenen, am dritten Tage verstorbenen Kinde ausgebreitete Tuberkulose der Bauchorgane und auch spärliche Tuberkel in der Lunge fand. Die meisten übrigen bis vor wenigen Jahren beobachteten Fälle sind in ihrer Deutung äusserst anfechtbar; höchstens können vielleicht 2 Fälle von Demme[1]) einer Kritik einigermaſsen Stand halten; wahrscheinlich auch der Fall von Berti, den Sanchez-Toledo anführt; mehr als zweifelhaft ist dagegen der von Baumgarten und Roloff berichtete Fall, wo bei einem totgeborenen Kinde in der Substanz der oberen Brustwirbel ein käsiger Herd entdeckt wurde. Tuberkelbazillen wurden nicht gefunden, auch war keineswegs bei den Eltern Tuberkulose nachgewiesen. Während

[1]) Jahrbuch für Kinderheilkunde, Bd. 25, S. 228.

bei Tieren schon mehrere Fälle von sicherer kongenitaler Tuberkulose mit Tuberkelbazillennachweis berichtet wurden, (Johne, Malvoz und Brouvier), stammt der erste derartige Fall beim Menschen aus dem Jahre 1890, wo Birch-Hirschfeld auf der Naturforscherversammlung in Bremen einen derartigen Fall mitteilte, den er später gemeinsam mit Schmorl näher beschrieb. Bei einer an allgemeiner Miliartuberkulose leidenden Frau wurde der Fötus durch den Kaiserschnitt entfernt; bei ihm konnten in Leberkapillaren vereinzelt Tuberkelbazillen nachgewiesen werden und auch Impfungen mit Leber, Milz und Nierenstückchen waren erfolgreich. Tuberkel wurden aber im ganzen Körper nicht beobachtet. In der Placenta fanden sich in den intervillösen Räumen grosse Mengen von Tuberkelbazillen, in den fötalen Gefässen waren sie nur spärlich vorhanden; Tuberkel oder Blutungen konnten in der Placenta zunächst nicht vorgefunden werden, wohl aber kleine und wenig ausgedehnte Defekte im Epithel der Chorionzotten. Während gegen diesen Fall immerhin noch eingewendet werden konnte, wie es von Marchand geschah, dass die Tuberkelbazillen erst bei der Operation in den fötalen Kreislauf einbrachen, berichtete Rindfleisch (41) einen ganz unzweifelhaften Fall; das Kind einer an florider Phthise leidenden Frau starb 8 Tage nach der Geburt und erwies sich bei der Sektion als durch und durch tuberkulös. Weitere sichere Fälle von kongenitaler Tuberkulose sind dann noch beobachtet worden von F. Lehmann (29—31), Schmorl und Kockel (33), Londé und Sabouraud (43). Lehmann hat im ganzen 3 Fälle von Placentartuberkulose beschrieben; 2mal bei Frauen mit akuter Miliartuberkulose, 1mal bei einer an chronischer Lungen- und Kehlkopfschwindsucht leidenden Frau. In 2 Fällen erwiesen sich die Kinder frei von Bazillen und Tuberkeln, bei einem jedoch wurden ziemlich zahlreiche bazillenhaltige Tuberkel in Leber, Milz und Lungen nachgewiesen; dabei waren die bronchialen und periportalen, sowie einige retroperitoneale Lymphknoten stark verkäst und enthielten Bazillen in grosser Menge. In 5 Fällen von Schmorl und Kockel wurde folgendes festgestellt:

Fall I. Akute Miliartuberkulose der Mutter, asphyktisches Kind durch Kaiserschnitt gewonnen. Tod nach 2 Stunden. Placentartuberkulose; in den inneren Organen weder Tuberkel noch Tuberkelbazillen nachweisbar.

Fall II. Akute Miliartuberkulose. 8monatlicher Fötus. Placentartuberkulose. In der Leber spärliche Tuberkelbazillen, meist in den Kapillaren, nur stellenweise in Lymphspalten; ebenso in einer periportalen Lymphdrüse vereinzelt Tuberkelbazillen.

Fall III. Chronische ulceröse Lungen-, Kehlkopfs- und Darmtuberkulose. Miliartuberkel der Milz, Nieren, Leber und Placenta. 9monatlicher Fötus. Mikroskopischer und experimenteller Befund der inneren Organe völlig negativ.

Fall IV. Chronische ulceröse Lungentuberkulose; Pyopneumothorax; reichlich Miliartuberkel in Milz, Leber und Nieren; spärlich in der Placenta; in der fötalen Leber vereinzelt Tuberkelbazillen.

Fall V. Chronische ulceröse Lungentuberkulose, vereinzelte Miliartuberkel in Milz und Leber; ausgedehnte käsige Endometritis; spärliche Placentatuberkel. Bei dem 12 Tage nach der Geburt verstorbenem Kinde totale Verkäsung der Nebennieren; mikroskopisch: die Nebennieren grösstenteils verkäst und mit verkalkten Tuberkeln durchsetzt; spärlich Tuberkelbazillen.

In 6 Fällen von Londé fanden sich 1mal reichlich Tuberkelbazillen in den fötalen Organen, 2mal starben die mit fötalen Organen geimpften Tiere an Tuberkulose. 4mal konnten durch den Tierversuch in der Placenta Tuberkelbazillen nachgewiesen werden. Sabouraud fand bei einem 11tägigen an Pneumonie verstorbenen Neugeborenen in Leber und Milz verkäste und tuberkelbazillenhaltige Tuberkel; bei der Mutter ergab die Sektion ausgedehnte Lungentuberkulose. Auch ein von Thiercelin und Londé (48) mitgeheilter Fall ist trotz des Widerspruchs von Lehmann wohl als beweisend zu betrachten; in Leber, Milz und Niere eines 4tägigen Kindes fanden sich zahlreiche Tuberkelbazillen, eine andere, als intrauterine Infektion erscheint völlig ausgeschlossen, da bei extrauteriner Infektion ohne einen nachweisbaren Primärherd das reichliche Vorhandensein von Tuberkelbazillen in den Blutgefässen unverständlich bleiben würde. Der zweite Fall dagegen beweist im günstigsten Falle das Vorhandensein von Tuberkelbazillen in der Placenta, nicht aber in den nach 17 Tagen verstorbenen Kinde, das gar nicht untersucht wurde. Ebensowenig kann der Fall von Sarwey (44), der übrigens nur eine genauere Beschreibung des Baumgarten'schen Falles ist, anerkannt werden. Aus dieser Zusammenstellung ersehen wir, dass bis jetzt seit dem Jahre 1890 10 Fälle von kongenitaler Tuberkulose beim Menschen bekannt geworden sind, von denen 4 an akute Miliartuberkulose der Mutter anschlossen. In 6 weiteren Fällen konnte zwar Placentartuberkulose, nicht aber Tuberkulose der Föten beobachtet werden. Ziehen wir aus diesen Thatsachen Schlüsse, so ergibt sich folgendes:

1. Auch beim Menschen kommt eine placentare Infektion mit Tuberkelbazillen nicht ganz selten vor.
2. Dieselbe wird nicht nur bei akuter allgemeiner Miliartuberkulose, sondern auch bei chronischer ulceröser Lungentuberkulose mit geringfügiger Dissemination in anderen Organen beobachtet.
3. Der Übergang auf den Fötus scheint ausnahmslos nur beim Vorhandensein von Placentartuberkulose vorzukommen. (Auch in dem ersten Falle von Birch-Hirschfeld und Schmorl wurden nachträglich Tuberkel in der Placenta gefunden.)
4. Die Placentartuberkulose beginnt bald an der Oberfläche der Zotten in den intervillösen Räumen, bald — aber selten — im Zottengrundgewebe, als primäre Zottentuberkulose.
5. Die geringe Anzahl von Tuberkelbazillen in den fötalen Gefässen trotz reichlichstem Vorhandensein derselben in den Placentartuberkeln erklärt sich durch Gefässveränderungen in den tuberkulösen Zotten, die zum Teil durch hyaline Thromben, zum Teil durch Endothelwucherung verschlossen werden.
6. Der Befund von Tuberkelbazillen in fötalen Lymphgefässen und Lymphknoten unterstützt die Gärtner'sche Vermutung, dass gerade die im frühen Kindesalter auftretenden Fälle von Lymphknotentuberkulose auf eine intrauterine Übertragung zurückzuführen sind.

Welche Rolle die placentare Infektion bei anderen chronischen Infektionskrankheiten, vor allem Lepra und Syphilis spielt, ist vorläufig sehr schwer zu entscheiden. Namentlich bei der Lepra stehen sich die Ansichten mangels genauer anatomischer und experimenteller Beobachtungen so schroff gegenüber, dass es zwecklos wäre, hier die einschlägigen Arbeiten näher zu besprechen. Bei der Syphilis werden wir a priori geneigt sein müssen, die Verhältnisse ähnlich anzusehen, wie bei der Tuberkulose und annehmen, dass bei Vorhandensein von Placentarsyphilis die Organismen auch auf den Fötus übergehen können. Freilich ist es oft bei der grossen Ausdehnung der fötalen Syphilis unwahrscheinlich, die Infektion erst auf die Zeit nach Ausbildung einer Placenta zu setzen und vielleicht gehören nur die Fälle der Lues hereditaria tarda der placentaren Infektion an. Dohrn (10) ist soweit gegangen, die placentare Infektion bei

der Syphilis ganz zu leugnen; nach seiner Meinung wird sie nur durch die Konzeption, durch Sperma oder Ovulum übertragen; das syphilitische Gift überschreitet die placentaren Scheidewände weder in der Richtung vom Fötus zur Mutter, noch von der Mutter zum Fötus. Aber es ist klar, dass irgend ein stichhaltiger Beweis für diese Sätze vorläufig fehlt; gerade die grosse Ähnlichkeit, welche die Syphilis in klinischer und anatomischer Hinsicht mit der Tuberkulose zeigt, macht es wahrscheinlich, dass bei der hereditären Syphilis die placentare Infektion eine zwar vielleicht nur bescheidene, jedenfalls aber eine Rolle spielt.

Bei der Frage über die Bedeutung der germinativen Infektion müssen wir wiederum unterscheiden die Infektion durch das Ovulum und durch das Sperma. Das was im Anfange hierfür objektiv ins Feld geführt werden konnte, war ausserordentlich spärlich. Nur Jani (21) hatte auf Grund mikroskopischer Untersuchungen angegeben, dass im gesunden Genitalapparat von Phthisikern Tuberkelbazillen vorkommen; zwar vermisste er sie in 9 Fällen in den Samenbläschen völlig, wohl aber fand er sie im Hoden 5mal unter 8 Fällen, in der Prostata 4mal unter 6 Fällen und 1mal in den Schleimhautfalten der Tuben; immer war die Zahl der in jedem Schnitt gefundenen Bazillen sehr spärlich. Diese positiven Befunde, denen zwar von Baumgarten grosse Bedeutung beigelegt wurde, erschienen doch allgemein als wenig beweisend für die Frage der germinativen Infektion, umsomehr als Virchow darauf hinwies, dass es noch keineswegs ausgemacht sei, dass ein mit Tuberkelbazillen infiziertes Ovulum überhaupt entwickelungsfähig bleibe. Dieses Bedenken widerlegt zu haben ist das Verdienst von Maffucci (35, 35a). Derselbe zeigte, dass mit Bazillen der Hühnertuberkulose geimpfte befruchtete Hühnereier, wenn sie bebrütet werden, sich weiter entwickeln, dass aber die ausgekrochenen Hühnchen nach einiger Zeit (20 Tage bis $4^1/_2$ Monaten nach der Geburt) an Tuberkulose zu Grunde gehen. Ist die Dosis der eingeimpften Bazillen nur klein, so kommt es nicht zur Ausbildung von Tuberkeln, sondern die Tiere sterben an hochgradigem Marasmus, wobei sich in ihren Organen nur spärlich Bazillen vorfinden; werden jedoch grosse Mengen von Tuberkelbazillen eingeimpft, so kommt es zu ausgebildeter Tuberkulose, vor allem in Leber und Lunge mit reichlichem Bazillenbefund. Die Versuche beweisen, wie bereits hervorgehoben, dass mit Tuberkelbazillen infizierte Eier sich völlig normal entwickeln können; aber sie beweisen noch nichts für das Vorkommen einer germinativen Infektion, da nur in den allerseltensten Fällen bei Säugetiertuberkulose eine ähnliche reichliche Infektion des Eies mit Tuberkelbazillen stattfinden kann, wie dies in den Versuchen Maffuccis der Fall war. Zudem zeigen die Versuche von Baumgarten, dass durchaus nicht ausnahmslos das Resultat erzielt wird, was Maffucci erreichte; denn

er konnte von 12 geimpften Eiern nur 2 Küchlein erzielen, die nach 4 bezw. $4^1/_2$ Monaten sich als tuberkulös erwiesen; das eine hatte neben älterer Bauchfell- und Lebertuberkulose frische Lungen- und Milztuberkulose, während beim zweiten Tiere Lunge und Darm frei waren und nur Bauchfell, Milz und Leber in mässigem Grade affiziert erschienen. Erst die Experimentaluntersuchungen Gärtners haben auch über den Punkt der Infektion durch das Ovulum grössere Klarheit gebracht, weil hierbei auch die Frage entschieden wurde, ob überhaupt bei chronischer Tuberkulose ein Übergang von Tuberkelbazillen in das Ovarium bezw. in das Ei stattfindet. Die oben erwähnten Versuche mit abdomineller Impfung von Mäusen waren allerdings nicht eindeutig, weil hier die Infektion nicht das noch unentwickelte Ei getroffen zu haben brauchte, sondern es sich um eine placentare Infektion des Fötus handeln konnte; wohl aber wurden gute Erfolge mit Kanarienvögeln erzielt, welche für Säugetiertuberkulose empfänglich sind, aber erst nach Monaten abdominellen Injektionen grosser Bazillenmengen erliegen. Von 12 Kanarienweibchen wurden 9 Eier erhalten, die sofort mit Sublimat abgewaschen, in sterilisierter Watte abgetrocknet wurden und deren Inhalt dann Meerschweinchen in die Bauchhöhle injiziert wurde; von diesen Tieren starben nur 2 an Tuberkulose, eins, das mit einem $1^1/_2$ Monate und eins, das mit einem $2^1/_2$ Monate nach der Infektion gelegten Ei geimpft war. Diese Versuche zeigten also, dass bei chronischer Bauchfelltuberkulose ausnahmsweise Tuberkelbazillen in das Ei gelangen. Von Untersuchungen am Menschen liegen ausser dem einen positiven Befund Janis in der Tubenschleimhaut, nur negative Ergebnisse vor. Westermayer (52) untersuchte 3 mal die Geschlechtsdrüsen von an fortgeschrittener Lungentuberkulose gestorbenen weiblichen Individuen; trotz ausgedehnter mikroskopischer Untersuchung und Impfversuche an Kaninchen konnten in keinem Falle Tuberkelbazillen nachgewiesen werden. Nur bei Lepra beobachtete Arning in einem Falle bei einem jungen Mädchen, dass die Ovarien von Bazillen durchsetzt waren. Trotz dieser einen Beobachtung, die Arning selbst keineswegs im Sinne der germinativen Übertragung verwertet wissen will, erscheint auf Grund der vorliegenden Untersuchungen nur der Schluss gerechtfertigt, dass eine Übertragung von Infektionserregern durch das Ovulum, abgesehen vielleicht von der Syphilis, zu den allergrössten Seltenheiten gehört. Noch weniger begründet erscheint die Annahme, dass durch das väterliche Sperma Mikroorganismen übertragen werden können. Wenn auch bei den Untersuchungen von Curt Jani verhältnismässig oft im Hoden und der Prostata von Phthisikern geringe Mengen von Tuberkelbazillen gefunden wurden, so war doch damit noch durchaus nicht der Beweis erbracht, dass diese Bazillen

an den Samenzellen haften bleiben und imstande sind, eine Infektion des Eies hervorzubringen. Aber auch weitere Untersuchungen haben keineswegs eine Bestätigung der Jani'schen Angaben gebracht. Walther (51) untersuchte in 12 Fällen von hochgradiger Lungen- und Darmtuberkulose (in einigen Fällen war auch Milz-, Nieren- und Lebertuberkulose vorhanden) Hoden, Nebenhoden und Prostata auf das Vorkommen von Tuberkelbazillen mit völlig negativem Resultat; im ganzen wurden 161 Hoden-, 48 Nebenhoden- und 63 Prostataschnitte untersucht; auch alle Tierversuche fielen negativ aus, obgleich zu den Injektionen ein halber, in einer Reibschale fein zerriebener Hoden verwendet wurde. Walther sieht demnach durch seine Untersuchungen den Beweis erbracht, dass im gesunden Genitalapparat von Phthisikern Tuberkelbazillen jedenfalls nur ausnahmsweise vorkommen. Auch Westermayer hat nur negative Resultate zu verzeichnen; in 14 Fällen, wo er bei vorgeschrittener Lungentuberkulose die Geschlechtsdrüsen untersuchte, konnte er niemals — weder mikroskopisch noch durch das Tierexperiment — Tuberkelbazillen auffinden. Spano (47), der meist Sperma aus der Samenblase und nur einmal aus dem Hoden zur Untersuchung benutzte, hat dagegen unter 8 Fällen 6 mal positive Resultate gehabt; 5 mal gelang die Übertragung, 3 mal hatte die Kultur positives Resultat, 2 mal konnten sogar mikroskopisch die Tuberkelbazillen aufgefunden werden. Ob diese auffallenden positiven Ergebnisse, wie Birch-Hirschfeld meint, dadurch zu erklären sind, dass im Gegensatz zu Walther und Westermayer der Inhalt der Samenbläschen untersucht wurde, muss doch zweifelhaft erscheinen, da bekanntlich gerade Jani negative Ergebnisse bei der Untersuchung von Samenbläscheninhalt hatte. Ganz vertrauenerweckend erscheinen mir die Angaben Spanos deswegen nicht, weil er auch über 3 gelungene Kulturversuche berichtet; es erscheint doch äusserst unwahrscheinlich, dass es aus dem Sperma von Leichen gelingen sollte, Reinkulturen von Tuberkelbazillen zu erhalten, wenn das selbst aus tuberkulösen Lungen nur ungeheuer selten gelingt. Wie dem aber auch sein mag, so bleibt doch die von Walther hervorgehobene Thatsache bestehen, dass im gesunden Genitalapparat von Phthisikern nur ausnahmsweise Tuberkelbazillen vorkommen. Damit stimmen auch die Untersuchungen Gärtners überein, der bei hochgradig tuberkulösen Meerschweinchenböcken sehr selten — nur 5 mal unter 32 Versuchen — Tuberkelbazillen im Sperma fand; und zwar war bei diesen Tieren stets eine hochgradige Miliartuberkulose vorhanden, da sie sich kurz vor ihrem Tode — sie starben 4—7 Tage später — befanden. Ist allerdings Hodentuberkulose vorhanden, so ist es fast selbstverständlich, dass das Sperma bazillenreicher und häufiger infiziert ist; in den Versuchen Gärtners an Meerschweinchen waren in jedem zweiten Falle von Hoden-

tuberkulose Tuberkelbazillen im Sperma verhanden. Trotzdem ist die Gefahr, dass auf diese Weise eine Infektion des Eies stattfindet, minimal. Das ergeben zunächst die Tierversuche Gärtners. Unter 22 Versuchen an Kaninchen und 21 an Meerschweinchen konnte nicht einmal die Frucht durch den mit Hodentuberkulose behafteten Vater infiziert werden; vielmehr kommt es weit eher zu einer Infektion der Weibchen, bei denen sich dann ausgebreitete Vaginal- und Uterustuberkulose vorfindet. (Von 65 Meerschweinchenweibchen, die mit den tuberkulösen Böcken zusammen waren, starben 5, von 59 Kaninchenweibchen 11 an Tuberkulose.) Ein wichtiges Ergebnis der Versuche bestand auch darin, dass die Zahl der Geburten sehr gering war, so dass es fast scheint, als ob durch die Hodentuberkulose eine Abnahme der Zeugungskraft eintritt. Jedenfalls ergeben die Versuche sicher, wie ausserordentlich geringfügig die Möglichkeit einer Infektion des Eies durch den tuberkulösen Vater ist; wenn man selbst annehmen wollte, dass in einem Samenerguss eines tuberkulösen Mannes 10 Tuberkelbazillen sind, was — beim Fehlen von Genitaltuberkulose — jedenfalls viel zu hoch gerechnet ist, so würde, da in einem Samenerguss durchschnittlich 226 Millionen Spermatozoen sind, auf $22^1/_2$ Millionen Samentierchen ein Bazillus entfallen; da nun bekanntermafsen nur ein Spermatozoon befruchtet, so ist die Möglichkeit von Befruchtung und gleichzeitigr Infektion = $1:22^1/_2$ Million!, d. h., wie Gärtner richtig bemerkt, eine kaum auszudenkende Seltenheit. Man kann aber weiter berechnen, dass die Chancen für das Zusammentreffen von Fruktifikation und Infektion noch viel minimaler sind, da eben überhaupt nicht jede Ejakulation befruchtet. Wenn Baumgarten (Jahresbericht 1890, S. 297, Anm. 3) gegen die Beweiskraft der Gärtner'schen Versuche einwendet, dass bei der Schwere und Akuität der künstlich erzeugten Hodentuberkulose auch nicht gut eine Übertragung der Tuberkulose des Vaters auf das Kind erwartet werden durfte, dass aber bei der chronisch verlaufenden Form der Hodentuberkulose, wie sie beim Menschen die Regel ist, das eher erwartet werden müsste, so ist das eigentlich kaum verständlich. Denn bei dieser chronischen Form ist 1. die Zahl der Bazillen oft ausserordentlich gering, 2. findet hier allmählich eine Atrophie der Hodenkanälchen statt, so dass — wenn nicht etwa die Tuberkulose einseitig ist — schliesslich Sterilität eintritt. Unter allen Umständen aber bleibt es unverständlich, warum dann, wenn das Sperma nur sehr wenig oder nur ausnahmsweise Tuberkelbazillen enthält die Chancen für eine Infektion des Eies grössere sein sollen, als bei reichlichem Gehalt des Samens an Tuberkelbazillen; wenn auch bei chronischer Hodentuberkulose oder bei Intaktheit des Hodens die Begattung häufiger ausgeübt werden kann und somit zunächst zahlenmässig die Chancen für ein Zusammentreffen von

Infektion und Befruchtung erhöht werden, so werden sie doch wieder erheblich vermindert durch den viel geringeren und viel weniger konstanten Gehalt des Spermas an Bazillen. Man wird also aus allen diesen Gründen Gärtner nur zustimmen können, wenn er zu dem Ergebnis kommt, dass die germinative Infektion von Seiten des Vaters als fast ausgeschlossen betrachtet werden kann. Freilich gilt dieser Satz nur für die Verhältnisse bei der Tuberkulose; denn bei Syphilis zwingen klinische Beobachtungen zu der Annahme, dass auch eine germinative Infektion vorkommt. Fälle, wie sie z. B. von Raynaud (39) mitgeteilt werden, sind kaum anders deutbar. Aber diese Erfahrungen sind naturgemäss weder für die Verhältnisse bei Tuberkulose, noch bei anderen Erkrankungen brauchbar, da wir über die Erreger der Syphilis und ihre Eigenschaften bis jetzt noch nichts wissen.

Wenn endlich noch die Frage des »Übersprungs von Generationen« erwähnt werden soll, so denken sich nach Baumgarten die Anhänger dieser Lehre die Sache so, dass auch bei latenter Tuberkulose Tuberkelbazillen von den Eltern auf das Ei oder den Fötus übertragen werden können. Nach dem, was oben auseinandergesetzt ist, ist es kaum nötig zu betonen, wie wenig begründet diese Ansicht ist. Ist eine Tuberkulose latent, so ist es unmöglich, dass Tuberkelbazillen in die Blutbahn übergehen und dort die Schranke der Placenta durchbrechen, ist es unmöglich, dass ein Ovulum oder Spermatozoen infiziert wird; und selbst wenn man, was eigentlich dem Begriff der latenten Tuberkulose widerspricht, die Möglichkeit zulassen wollte, dass sehr vereinzelt Tuberkelbazillen in die Blutbahn übergehen, — was doch eigentlich nur bei destruierender Tuberkulose beobachtet wird — so ist es wahrscheinlicher, dass sie im Blute des wenig disponierten Individuums — die Tuberkulose macht ja keine Fortschritte, ist latent — zu Grunde gehen, als dass durch diese vereinzelten Bazillen eine placentare oder gar germinative Infektion erfolgt. Die ganze Lehre von einer Übertragung der Tuberkuloseerreger bei latenter Tuberkulose wäre nur haltbar, wenn man beweisen könnte, dass bei dieser Form der Tuberkulose Dauerformen des Tuberkelbazillus im Blute vorhanden sind; dann würde wenigstens eine derartige germinative, wenn auch nicht placentare Übertragung möglich sein. Da aber vorläufig etwas derartiges nicht bewiesen ist, so bleibt die ganze Annahme eine Hypothese, zu der zu greifen bis jetzt keine Not zwingt.

Überblicken wir nun noch alle diejenigen Hilfsargumente, die von Baumgarten und seinen Anhängern ins Feld geführt werden. Es sind dies folgende Punkte:

1. Die klinische Beobachtung und Statistik zeigt wenig sichere Fälle von direkter Ansteckung mit Tuberkulose, weder bei Krankenpflegern, noch bei Ehegatten ist eine derartige Infektion oft beobachtet.
2. Die Sterblickheit an Tuberkulose ist im Kindesalter erheblich grösser als in späterer Zeit, wie sowohl die Kranken- wie Sektionsstatistik ergibt.
3. Manche Fälle von ungewöhnlicher primärer Lokalisation der Tuberkulose (Gelenks- und Knochentuberkulose, Leber- und Gehirntuberkulose) gewinnen durch die Ansicht von der erblichen Übertragung des Bazillus leichteres Verständnis.
4. Die Latenz tuberkulöser Produkte macht es erklärlich, dass auch bei placentarer oder germinativer Übertragung des Tuberkelbazillus längere Zeit vergehen kann, bis die Tuberkulose ausbricht.

Was den 1. Punkt anbetrifft, so haben besonders Riffel und Haupt Baumgartens Anschauungen unterstützt. Riffel (40) hat in dem Orte Huttenheim genau die Erkrankungen und Sterbefälle an Tuberkulose unter Berücksichtigung sämtlicher Familien des Ortes zusammengestellt und geprüft, ob die gewonnenen Erfahrungen für die Ansteckungstheorie zu verwerten seien. Er ging dabei von der Voraussetzung aus, dass gerade unter den relativ leicht kontrollierbaren Verhältnissen eines kleinen Ortes und bei der vielfach in dem Dorfe herrschenden Unreinlichkeit, der Beweis von der Kontagiosität der Schwindsucht besonders leicht müsste erbracht werden können. Er ist aber gerade zu dem Ergebnis gekommen, »dass eine Übertragung der Lungenschwindsucht von Person zu Person, durch Wohnungen und Mobilien in Abrede zu stellen sei und sie für eine Krankheit gehalten werden müsse, welche durch den Mechanismus der Vererbung von den Vorfahren auf die Nachkommen übertragen wird«. Insbesondere stützt sich Riffel bei seinen Schlüssen darauf, dass gesunde Leute, die in die Wohnungen Schwindsüchtiger zogen, in diesen Räumen von Tuberkulose verschont blieben und dass ferner in vielen Fällen, wo scheinbar eine direkte Übertragung evident war, doch eine nähere Nachforschung das Vorhandensein hereditärer Belastung ergab; oder er sucht auch die Beweiskraft von Fällen mit scheinbar sicherer Ansteckung dadurch zu entkräften, dass er darauf hinweist, dass andere Personen, die zu gleicher Zeit oder bei ähnlicher Gelegenheit den gleichen Schädlichkeiten ausgesetzt waren, nicht an Phthise erkrankten (vergl. z. B. S. 173 und 174 Fall Machauer). In welcher Weise auch oft eine hereditäre Belastung konstruiert wird, dafür diene folgendes Beispiel. Auf Seite 171 wird ange-

geben, dass die beiden Mütter der Familie in einem Alter von 33 und 42 Jahren starben, »was wenigstens die Vermutung zulässt, dass sie an Schwindsucht gestorben sein könnten. Diese Vermutung gewinnt aber dadurch an Wahrscheinlichkeit, dass von 7 erwachsenen Kindern der Familie 6 an Schwindsucht starben. Die Diagnose bei 5 dieser Personen stützt sich allerdings nur auf die Aussage von Verwandten und Altersgenossen derselben. Sie gewinnt aber an Wahrscheinlichkeit durch die amtlich konstatierte Todesursache der jüngsten Schwester. . . . .« Ebenso wird in einem anderen Falle bei einem Manne die Diagnose Phthise daraufhin gestellt, dass er im Alter von 31 Jahren starb und lange Zeit im Pferdestall schlafen musste, was früher häufig gegen Schwindsucht verordnet wurde. Auf diese Weise lässt sich allerdings viel beweisen! Auch Haupt (19a) glaubt für den Kurort Soden den Nachweis führen zu können, dass die Tuberkulose keine ansteckende Krankheit ist. Von den 52 ältesten Leuten des Ortes (zwischen 70 und 91 Jahren) hatten 31 Wohnungen inne, welche im Sommer von Phthisikern bewohnt waren und 17 waren Frauen, die gleichzeitig die Wartung und Bedienung der Kranken während der Saison besorgten. Ferner weist er darauf hin, dass bei 948 phthisischen Eheleuten nur 60 mal d. h. in 6,3 % auch beim anderen Ehegatten nachträglich Tuberkulose auftrat und 13 mal war hier noch hereditäre Belastung festzustellen. Der Statistik Cornets über die grosse Mortalität an Tuberkulose in den Klöstern der barmherzigen Schwestern, stellt Haupt die geringe Anzahl von Erkrankungen und Todesfällen bei Schwestern evangelischer Pflegevereine und die ausgezeichneten Gesundheitsverhältnisse der Berufspflegerinnen in Soden entgegen. Alle diese Argumente müssen ja in der That stichhaltig für denjenigen erscheinen, der mit Baumgarten der Meinung ist, dass der Mensch äusserst empfänglich für Tuberkulose ist und dass es individuelle Unterschiede in der Disposition für eine bestimmte Krankheit nicht gäbe[1]). Für jeden anderen lassen sich jedoch diese scheinbaren Beweise für die Heredität leicht erschüttern. Der verschiedene Effekt der gleichen Schädlichkeit wird eben erklärt durch die Verschiedenheit der individuellen Disposition. Und wenn nachgewiesenermassen durchaus nicht alle Personen an Tuberkulose erkranken oder gar daran sterben, die im innigsten Verkehr mit Tuberkulösen oder tuberkelbazillenhaltigen Substanzen stehen, so beweist das noch keineswegs, dass die eingeatmeten Bazillen völlig unschädlich waren, denn es ist ja keineswegs erwiesen, dass die betr. Indi-

[1]) Freilich müssten auch die Anhänger der Hereditätslehre, wenn sie streng logisch vorgehen wollten, zum mindesten eine zeitliche Disposition annehmen; denn wie wollen sie es sonst erklären, dass nach 30 jähriger und längerer Latenz die Tuberkulose plötzlich floride wird?

viduen nicht an latenter Tuberkulose (verkalkte Bronchialdrüsen etc.) leiden. Wenn es ferner durchaus richtig ist, dass die protestantischen und weltlichen Krankenpfleger und Schwestern einen viel geringeren Prozentsatz an Tuberkulose Leidender aufweisen, wie die in klösterlicher Abgeschiedenheit lebenden katholischen Schwestern, so beweist auch das wieder für die Bedeutung einer persönlichen und zeitlichen Disposition. Die im allgemeinen schlechtere und unhygienische Lebensweise der katholischen Schwestern ist es, was den Unterschied hervorbringt. Beide Arten von Krankenpflegern atmen wohl im grossen und ganzen gleich häufig Tuberkelbazillen ein[1]; während aber bei den durch hygienische Lebensweise widerstandsfähigeren Individuen hieran keine floride Tuberkulose anschliesst, ist das viel leichter der Fall bei solchen Individuen, die durch irgend welche Einflüsse geschwächt sind. Was zweitens die Sterblichkeit an Tuberkulose im kindlichen Alter anbetrifft, so ergibt allerdings z. B. die Statistik Hellers, dass in den ersten 5 Jahren die Sterblichkeit am grössten ist (469 gegen 165 vom 5.—40., und 210 vom 40.—80. Lebensjahre) und Landouzy, sowie Wolff haben nach Sektionsmaterial die Häufigkeit der Tuberkulose bei Kindern auf 30—36 %, ja letzterer zeitweise, wenn alle Nebenbefunde mitgerechnet wurden, auf 60 % notiert. Baumgarten schätzt sie sogar auf 60—80 %. Diese Zahlen beweisen aber durchaus noch nicht, dass die Tuberkulose bei Kindern häufiger ist wie bei Erwachsenen, denn auch hier ergibt das Sektionsmaterial ungefähr eine Häufigkeit von 60—70 %. Und die grössere Sterblichkeit der Kinder liesse sich einmal dadurch erklären, dass sie durch Mutter-, Ammen- und hauptsächlich Kuhmilch der intestinalen Infektion weit mehr ausgesetzt sind wie Erwachsene, zweitens aber auch dadurch, dass sie der Krankheit leichter erliegen wie die erwachsenen Individuen. Was nun den 3. Punkt anbetrifft, dass eine Reihe von primären Tuberkulosen, die an ungewöhnlichen Stellen sitzt, durch fötale Infektion zu erklären ist, so gibt selbst Gärtner zu, dass eine primäre fötale Drüsentuberkulose durchaus nicht unwahrscheinlich ist, und dass für die primäre Knochen-, Gelenk-, Nieren-, Milz-, Leber- und Hauttuberkulose der frühen Jugend die fötale hämatogene Infektion wohl die einfachste und damit zur Zeit zutreffendste Erklärung ist. Man kann dem wohl im ganzen zustimmen, nur mit der Einschränkung, dass eine primäre Milz- und Nierentuberkulose wohl überhaupt kaum jemals vorkommt, und dass in der That darauf das Hauptgewicht zu legen ist, dass die betr. Tuberkulosen wirklich primär sind, d. h. dass daneben im Körper kein älterer tuberkulöser Herd besteht. Und für

[1] Dass thatsächlich die mit der Pflege tuberkulöser Individuen beschäftigten Personen sehr häufig in den Atmungswegen virulente Tuberkelbazillen beherbergen, ist ja durch neuere Untersuchungen von Strauss (Paris) sichergestellt worden

die Drüsentuberkulose der Kinder muss nach den Untersuchungen von Hanau-Schlenker und Krückmann, wenigstens bei der so häufigen Halsdrüsentuberkulose, für viele Fälle eine primäre oder sekundäre Fütterungstuberkulose der Tonsillen angenommen werden. Was endlich 4. die Latenz der Tuberkulose anbetrifft, so muss ihre Häufigkeit, auf die vor allem Baumgarten, dann Hanau hingewiesen haben, durchaus zugegeben werden. Aber es liegen noch keineswegs genügende Materialien vor, um uns einen Schluss zu gestatten, wie lange die Tuberkelbazillen in einer vita minima im Körper vorhanden sein können, ohne zu Grunde zu gehen. Ganz sichere Anhaltspunkte wären namentlich in solchen Fällen, wo wir finden, dass eine »ausgeheilte« Tuberkulose plötzlich wieder florid wird, zu gewinnen; aber es fehlen da genaue Zeitangaben, so dass es völlig dem subjektiven Ermessen überlassen ist, ob man die Latenz der Tuberkelbazillen auf 1, 5, 10, 25, 50 oder noch mehr Jahre normieren will. Die Baumgarten'sche Ansicht, dass die überwiegende Anzahl aller Fälle von Tuberkulose auf eine placentare oder germinative Infektion mit Tuberkelbazillen zurückzuführen ist, hat aber zur Voraussetzung, dass die Tuberkelbazillen viele Jahre und Jahrzehnte in einer vita minima im Körper verbleiben können. Dass das aber nur ausserordentlich schwer bewiesen werden kann und vor allem noch nicht genügend bewiesen ist, bewirkt die grossen Differenzen der Anschauungen. Jedenfalls sprechen die bisherigen experimentellen und anatomischen Erfahrungen nicht sehr für die Baumgarten'sche Auffassung, weil 1. in allen Fällen von sicher kongenitaler Tuberkulose bei Menschen und Tieren schon vorgeschrittene Tuberkulose vorhanden war und 2. auch bei den gelungenen Tierexperimenten die Tiere nach verhältnismässig kurzer Zeit an Tuberkulose zu Grunde gingen; 3. bei der Unwahrscheinlichkeit der germinativen Infektion und der bis jetzt lediglich bei sehr ausgedehnter Tuberkulose nachgewiesenen placentaren Übertragung die grosse Zahl der tuberkulösen Infektionen nicht erklärt werden könnte. Nur das eine haben die Tierexperimente und anatomischen Untersuchungen der neueren Zeit mit Sicherheit ergeben, dass 1. die placentare Infektion mit Tuberkelbazillen keine so ganz seltene ist und dass daher 2. manche Fälle von primärer Tuberkulose der Leber-, Haut-, Knochen, Gelenke, vielleicht auch Nebennieren (Schmorl und Kockel), auf placentare Infektion bezogen werden können.

Fassen wir zum Schluss alles zusammen, was über die Übertragung pathogener Spaltpilze von den Vorfahren auf die Nachkommen festgestellt ist, so kommen wir zu folgenden Sätzen:

1. Die germinative Infektion ist, ausgenommen die Syphilis, nicht sicher bewiesen; vielleicht ist bei der

Tuberkulose eine direkte Infektion des Eies von der Mutter aus möglich, jedenfalls aber äusserst selten.

2. Die placentare Infektion kann nur zu stande kommen, wenn die krankmachenden Spaltpilze die Fähigkeit besitzen, durch Epithelien hindurch in die fötalen Zotten hineinzuwachsen. oder wenn sie gröbere Veränderungen in der Placenta hervorbringen können. (Blutungen bei Hühnercholera und Pocken, Tuberkel bei Tuberkulose, Gummata bei Syphilis.)

3. Im einzelnen ist die Virulenz der Bakterien, ihre Aufenthaltsdauer und Vermehrungsfähigkeit in der Placenta von grosser Bedeutung für das Zustandekommen der placentaren Infektion.

---

9.

# Übertragung der Infektionskrankheiten von Ascendenten auf Descendenten bei Tieren.

Von

**J. Csokor,** Wien.

---

Litteratur.

1. Gärtner, Über die Erblichkeit der Tuberkulose. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. XIII.
2. Mafucci, Über das Verhalten des Embryo gegen Infektionen. Centralbl. f. allgem. Pathologie u. path. Anatomie, Bd. V, No. 1.
3. Csokor, Über die foetale Tuberkulose des Rindes. 66. Versamml. deutscher Naturforscher u. Ärzte in Wien 1894.
4. Bang, Medfödt Tuberkulose hos Kalve. Mannetskrift for Dyrlaeger, Bd. IV.
5. Chamberlant, Durchgang der Mikroben durch die Placenta. Recueil d. path. vétér., No. 15.
6. Kokel und Lungwitz, Über Placentartuberkulose beim Rind. Beiträge zur path. Anatomie von Ziegler, Heft XVI.
7. Lisi, Tre casi di rabia congenita nel cane. Clinic. vètèr., XVI.
8. Tizzoni und Cantani, Die Vererbung der Immunität gegen Rabies von dem Vater auf das Junge. Centralbl. f. Bakteriologie XIII, No. 3.
9. Bärlund, 2 Fall af medfödd tuberkulos. Finsk Veterinär Tidskrift, Bd. 1, S. 77.

Sowohl auf dem Wege des Experimentes, als auch auf dem Wege der Erfahrung wird gegenwärtig die Frage über die Erblichkeit von Infektionskrankheiten oder besser gesagt über das Vorkommen angeborener Infektionen vielfach erörtert. Die chronisch verlaufenden Infektionskrankheiten geben zu diesen Zwecken ein besonders brauchbares Versuchsmaterial ab. Die Fragen, die dabei in Betracht kommen, beziehen sich: auf die Art der Übertragung, ob von der Mutter oder vom Vater; auf die Wege, die dabei eingehalten werden; auf das Verhalten der Organismen

gegenüber dem Embryonalgewebe und auf das Verhalten des Gewebes gegenüber den Krankheitserregern.

Die im Vorjahre zu Ende geführten Versuche von Gärtner (1) hatten ausschliesslich die Übertragung der Tuberkulose, diese oft chronisch verlaufende Infektionskrankheit, zum Gegenstande. Experimentell an weissen Mäusen, Meerschweinchen, Kaninchen und Kanarienvögeln sucht der Autor auf dem Wege der intraperitonealen, der trachealen und venösen Impfung trächtiger Muttertiere mit virulenten Kulturen von Tuberkelbazillen die Tuberkulose zu erzeugen, um dann das Verhalten der zur Welt gekommenen Jungen zu studieren. Aber auch durch die Infektion der Männchen, sei es allgemein oder nur lokal in den Hoden und Paarung der infizierten Tiere mit gesunden Weibchen, soll die Frage erörtert werden, ob vom Vater aus die Tuberkulose auf das Junge übergehe.

Bei seinen Versuchen verwendet Gärtner den ganzen Wurf der infizierten Tiere in der Weise, dass sie zu einem Brei verrieben als Impfmasse benützt wurden.

Vor allem konnte konstatiert werden, dass Mäuse und Kanarienvögel die Impftuberkulose über 3 Monate vertragen; ein Zeitraum, welcher genügt, um eine Generation zu liefern. Die Resultate waren folgende:

Bei der interperitonealen Impfung der trächtigen Weibchen findet in einem nur geringen Prozentsatz eine Übertragung der Tuberkulose von dem Muttertier auf den Fötus statt. Die geborenen Jungen einer tuberkulösen Mutter zu einem Brei verrieben und anderen Versuchstieren eingeimpft ergaben unter 19 Würfen 2 mal Tuberkulose.

Nach intravenösen Impfungen trächtiger Meerschweinchen waren bis 10 % der geborenen Jungen tuberkulös. Bei jedem Wurf immer nur 1 oder 2 Junge, niemals sämtliche Tiere. Ebenso wurde ein geringer Prozentsatz von intertracheal infizierten, weissen, trächtigen Mäusen tuberkulös und es wurde diese Krankheit an 7 Jungen jener Mütter konstatiert.

Mit diesen Versuchen stellt Gärtner die Thatsache fest, dass die Tuberkulose vom Muttertiere auf den Fötus übertragen werden kann.

Von einem wesentlich verschiedenen Standpunkte aus trachtet Maffucci (2), auf Grund des Experimentes, die Frage über die fötale Tuberkulose zu lösen. Bisher hat man nach der Ansicht des Autors dem Mechanismus der Übertragung von Keimen eine zu grosse Bedeutung beigelegt; im ganzen ist konstatiert, dass wohl eine Übertragung von Infektionskrankheiten durch die Placenta stattfinden kann, während in Bezug auf das Sperma zwar das Vorhandensein von Bazillen zugestanden, aber deren Übertragung verneint wurde. Nachdem sich aber der Embryo in

seinen anatomischen und physiologischen Eigenschaften wesentlich verschieden von dem Erwachsenen verhalte, so ist vorauszusetzen, dass sich diese Verschiedenheit auch hinsichtlich der Reaktion nach der Einwirkung von Krankheitskeimen dokumentieren wird. Aus dem Grunde studiert Maffucci das Verhalten der Mikroorganismen bei beständigem Kontakt mit dem embryonalen Gewebe. Um diese Wirkung des Embryonalgewebes auf verschiedene Bakterien zu ergründen, unternahm er Versuchsreihen in der Weise, dass zunächst Hühnerembryonen der Infektion mit Milzbrand, Hühnercholera, Pneumococcus Friedlaender, Hühnertuberkulose, Säugetiertuberkulose und den toxischen Produkten der Säugetier- und Hühnertuberkulose ausgesetzt wurden. Anschliessend daran hat der Autor noch Versuche gemacht, um die Frage zu lösen, wie sich der Kaninchenembryo gegenüber der Tuberkulose von seiten des Vaters und der Mutter verhält.

Die Versuche an befruchteten Hühnereiern, welche nach vorheriger Infektion mit den oben angeführten Organismen ausgebrütet wurden, ergaben zunächst die Thatsache, dass das eingeimpfte Virus schon am 10. Tage in das Embryonalgewebe anlangt, und zwar durch die Alantoisblase. Findet aber die Infektion 14 Tage nach der Brütung statt, so trifft man das Virus schon einige Stunden nach der Infektion im Embryo. Als weitere wesentliche Resultate wurde zu Tage gefördert:

Das Eiweiss, von befruchteten und ausgebrüteten Eiern zu verschiedenen Brutperioden dem Ei entnommen, ist ein günstiger Nährboden für die genannten Organismen.

Eine Vermehrung jener Organismen findet weder im Eiweiss, noch im Gewebe des Embryo statt, solange derselbe lebt. Die Gewebe lebender Embryonen können so viel Virus enthalten, um ein ausgewachsenes Tier zu töten, sie selbst aber sind für eine Infektion unempfänglich. Im Embryonalgewebe kann eine Zerstörung oder eine Abschwächung der genannten Organismen stattfinden, in der Albuminschichte kommt dies nicht vor. Dagegen aber sterben viele Embryonen unter Einwirkung des Virus vom Muttertier aus.

Die Embryonen können zur Ausbrütung gelangen und wenige Tage nach der Infektion sterben, oder sie zerstören das Virus und bleiben am Leben; sie zeigen sich dann marantisch, können jedoch später vollkommen genesen.

Die Hühnertuberkulose kann sich später als die Ausbrütung einstellen oder lange Zeit nach der Ausbrütung in der Leber entwickeln, hier heilen und sich dafür wesentlich viel später in der Lunge einstellen. Nach dem Zerstören des Bazillus der Hühnertuberkulose kann der Embryo marantisch zur Welt kommen und nach längerem Siechtum sterben, ohne dass die

Organe desselben Tuberkulose aufweisen. Dieselben Resultate erzielt man auch mit dem Toxin der Hühnertuberkulose. Endlich ist es auch möglich, dass der Embryo die Tuberkelbazillen zerstört und im späteren Verlaufe vollkommen gesund wird.

Hinsichtlich der Säugetiertuberkulose wurde konstatiert, dass sie durch den Embryo nicht zerstört werden kann, wohl aber nie in Hühnertuberkulose umgewandelt wird. Gegen Milzbrand- und Pneumoniebazillus leistet der Embryo Widerstand, solange bis die Organismen in sein Gewebe eingedrungen sind.

Den Leukocyten, den Endothelzellen, wohl auch den roten Blutkörperchen kommt es zu, das Virus abzuschwächen. Das Virus im Albumin bewahrt immer sein pathogenes Vermögen. Versuchstiere mit dem Albumin geimpft, gehen zu Grunde, während andere, mit Teilen des Embryo geimpft, am Leben blieben. Die Organismen der Hühnercholera werden erst nach 118 Tagen nach der Brutzeit abgeschwächt und erhalten sich als solche noch in dem ausgebrüteten Embryo, ohne jedoch Versuchstiere zu töten. In der Regel findet man 5—10 Tage nach dem Ausbrüten in den Organen der Hühner kein Virus mehr.

Hinsichtlich der Säugetiertuberkulose kommt Maffucci auf Grund der Experimente zu folgenden Resultaten: Werden trächtigen Muttertieren in die Jugularvene Tuberkelbazillen eingeimpft, so finden sich 4 Stunden hernach jene Organismen in den Jungen. In der Placenta zeigt sich die Tuberkelentwickelung nach 15 Tagen noch nicht; die Organe des Fötus hingegen von tuberkulös gemachten Müttern enthalten in den ersten 48 Stunden nach der Impfung lebende spärliche Bazillen. Nach dieser Zeit konnten neuerliche Infektionen mit diesen Organen nicht vorgenommen werden, sondern die Tiere starben an Marasmus, als ob ihnen tote Tuberkelbazillen eingeimpft worden wären.

Von tuberkulösen Müttern geborene Kaninchen zeigen bis 6 Monate nach der Geburt keine Tuberkelknötchen; erst nach dieser Zeit können sich dieselben entwickeln, jedoch ohne Bazillen. In Ausnahmefällen wurde beobachtet, dass ein Junges von einem tuberkulösen Vater, gleich nach der Geburt an Meerschweinchen verimpft, sich als virulent erwies.

Auf Grund der noch nicht vollständig abgeschlossenen Versuche betont Maffucci die schon jetzt zu Tage geförderte Thatsache, dass die pathogenen Mikroben, so lange der Embryo lebt, in den Geweben desselben nur unter besonderen Umständen zur Entwickelung gelangen. Dagegen aber können die pathogenen Mikroben durch das lebende, embryonale Gewebe entweder zerstört, abgeschwächt oder nur konserviert werden, um dann im letzteren Falle extrauterin zur Entwickelung zu gelangen.

Den in jeder Hinsicht sehr interessanten Versuchen stehen auch Beobachtungen gegenüber, begründet durch den Befund tuberkulöser Föten im tuberkulösen Muttertier. Csokor (3) hat die fötale Tuberkulose bei perlsüchtigen Rindern schon zu einer Zeit konstatiert, als die Tuberkelbazillen noch nicht bekannt waren. Aus dem morphologischen Verhalten der Lungenknötchen von Föten, die von tuberkulösen (perlsüchtigen) Müttern abstammen, hat der Autor damals jenen Prozess mit der Tuberkulose identifiziert. Der nachträgliche Befund von Tuberkelbazillen in jenen Knötchen hat die Thatsache entgiltig festgestellt, dass die Persucht des Rindes die Tuberkulose sei und dass eine Übertragung jenes Prozesses von dem Muttertier auf den Fötus stattfinden kann. Man findet nicht gar so selten bei trächtigen, mit broncho-pneumonischer Tuberkulose behafteten Kühen schon im 4. Monat der Trächtigkeit den Fötus vollkommen abgemagert. Die inneren Organe zeigen, ausgenommen einer hochgradigen Anämie, keine besonderen Veränderungen. Dagegen aber sieht man schon mit freiem Auge im Ligamentum hepatoduodenale eine bedeutende Vergrösserung der dort abgelagerten 5—6 portalen Lymphdrüsen; dieselben sind höckerig, uneben, an der Oberfläche von mohnsamengrossen Knötchen durchsetzt, sehr derb; auf dem Querschnitt zum Teile zerfliessend, zum Teile kleine Kalkkrümelchen enthaltend. Durch die mikroskopische Untersuchung dieser fötalen Leberlymphdrüsen wurde klargelegt, dass im Bereiche der oberflächlichen Lymphbahnen, also nur in der Rindensubstanz der Drüsen, die mohnsamengrossen, agglomerierten Tuberkelknötchen vorkommen, während die Marksubstanz vollkommen intakt war. Die Tuberkelknötchen sitzen an den Bindegewebsbalken und in den Drüsenelementen der Lymphdrüse, sie enthalten sämtliche Bestandteile des klassischen Tuberkels mit vorwiegender Riesenzellenbildung; nur in den letzteren fanden sich die Tuberkelbazillen in geringer Menge in der Art angeordnet, dass sie gegenüber den Kernen das Protoplasma der Riesenzellen einnahmen. Ausserdem aber wurde die Thatsache konstatiert, dass regressive Vorgänge in Form einer zentralen Verkäsung und Verkalkung in allen Knötchen eingeleitet waren. Durch diesen Befund sind aber nachstehende Thatsachen zu Tage gefördert worden:

1. Beim Rinde findet eine intrauterine Übertragung der Tuberkulose vom Muttertier auf den Fötus statt.
2. Der Angriffspunkt befindet sich in den portalen Lymphdrüsen des Fötus.
3. Nur die oberflächlichen Lymphbahnen stehen mit den Knötchen direkt in Kontakt, in den tieferen Bahnen der Drüsen fehlen dieselben.

4. In diesen Tuberkelknötchen finden sich nicht nur alle morphologischen Elemente der Tuberkulose vor, sondern auch die Tuberkelbazillen, welche zwar in nicht grosser Menge, aber immer in der Riesenzelle gegenüber den Kernen derselben liegen.
5. Zum ersten Male wird die unumstössliche Thatsache festgestellt, dass im Tuberkelknötchen des Fötus die regressiven Metamorphosen ihren Anfang nehmen und als Verkalkung, Verkäsung, wohl auch als reaktive Demarkation den Prozess einschränken und den Kampf gegen die eingedrungenen Organismen vornehmen. Diese Thatsache lässt sich bei einiger Erwägung mit der durch die Experimente von Maffucci sichergestellten Thatsache in Einklang bringen und muss dieselben in allen Punkten bestätigen. Das embryonale Gewebe kämpft, so lange es lebt, mit den eingewanderten Organismen, es wird entweder siegen oder unterliegen, wohl auch jene Organismen konservieren, so dass sie erst extrauterin zur Entwickelung gelangen.
6. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass die Infektion des Fötus auf dem Wege der Blutbahn erfolgt, wobei vom Muttertier aus durch die Nabelvene vermittelst der Pfortader und der portalen Lymphdrüsen der Transport der Tuberkelbazillen erfolgt.
7. Schliesslich muss mit Rücksicht auf den Befund und in Anbetracht der Resultate von Maffucci festgestellt werden, dass die bei Rindern so häufig vorkommende Serosentuberkulose ohne Erkrankung weder des Darmes noch der Lunge einen kongenitalen Ursprung hat. Im Fötus tuberkulöser Mütter werden die Tuberkelbazillen in den portalen Lymphdrüsen wohl auch in den Gekröslymphdrüsen konserviert, sie gelangen extrauterin zur Entwickelung und stellen so die erste Etappe der Infektion dar, aus welcher die allgemeine Serosentuberkulose hervorgeht.

Hinsichtlich der Zeit der Infektion im Embryo muss wohl angenommen werden, dass ein Übertritt der Tuberkelbazillen von dem Muttertier auf den Fötus dann erfolgt, wenn die Blutbahnen und die Lymphbahnen samt den Lymphdrüsen ihre Entwickelung vollendet haben. In der That wurde bei viermonatlichen Föten die beginnende Tuberkulose konstatiert.

Dieselbe Beobachtung hinsichtlich der fötalen Tuberkulose des Rindes hat **Bang** (4) bei neun Kälbern gemacht; er ist der Ansicht, dass die Tuberkulose der Leberhylusdrüsen, der Mediastinal- und der Bronchiallymphdrüsen sowie die Tuberkulose der Leber kongenitaler Natur sei und durch die Infektion des Fötus schon im Mutterleib erfolge. Bärlund (9) hat zwei Fälle von angeborener Tuberkulose bei Kälbern beobachtet; die Tiere

starben ca. 1 Woche nach der Geburt und zeigten sowohl frische wie verkalkte Tuberkel in den Lungen, sowie in den Lymphknoten der Brusthöhle.

Auch Nocard anerkennt die Vererbung der Rindertuberkulose, jedoch finde sie in geringerem Grade statt. Es mag sich dies vielleicht auch verschieden verhalten, je nach der Intensität der Rindviehzucht in den verschiedenen Ländern.

Kokel und Lungwitz (6) finden in der Placenta disseminata tuberkulöser Kühe und zwar in den Cotyletonelen der Placenta materna das Chorion zuerst von Tuberkelmassen durchsetzt und es hat den Anschein, als ob die Cotyletonen des Muttertieres in die Chorionzotten des Fötus durch das Hineinwachsen die Tuberkulose auf dem Wege des Kontaktes übertragen.

Hinsichtlich der übrigen Infektionen liegen in diesem Jahre nur über die angebliche Vererbung der Hundswut und über die Vererbung der Immunität gegen Lyssa einige Angaben vor.

Lisi (7) berichtet von einem wütenden Pointer, welcher 20 Tage vor dem Ausbruche der Krankheit Junge zur Welt brachte. Die Hündin hatte einen Knaben gebissen, der an Lyssa starb. Von den vier Jungen des Wurfes verendeten im Verlaufe von 40 Tagen nach dem Tode der Hündin drei Tiere an Lyssa.

Tizzoni und Cantani (8) teilen die Resultate ihrer Experimente mit hinsichtlich der Vererbung der Immunität gegen Rabies. Die Resultate der an Kaninchen vorgenommenen Experimente waren folgende:

Das Vatertier vererbte die Immunität gegen Rabies; die Vererbung kann erfolgen, wenn verschiedene Muttertiere belegt werden; die Immunität wird allen Jungen des Wurfes zu teil; die Dauer der vererbten Immunität ist eine geringere als jene des Vatertieres; dagegen ist die erworbene Immunität länger andauernd als die kongenitale.

---

B.

# Spezielle Mykopathologie.

1.

## Eiterung und Eitererreger.

Von

**H. Buchner**, München und **Fr. Roemer**, Hamburg.

### Litteratur.

1. Ogston, Über Abscesse. Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. XXV.
2. Rosenbach, Mikroorganismen bei den Wundinfektionskrankheiten des Menschen. Wiesbaden 1884.
3. Passet, Untersuchungen über die Ätiologie der eiterigen Phlegmone des Menschen. Berlin 1885.
4. Kossel, Zur Frage der Pathogenität des Bacillus pyocyaneus für den Menschen. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XVI.
5. Hintze, Über die Lebensdauer und die eitererregende Wirkung des Typhusbacillus im menschlichen Körper. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. XIV.
6. Spirig, Beiträge zur Bakteriologie der Typhuskomplikationen. Basel 1894.
7. Buschke, Über die Lebensdauer des Typhusbazillus in ostitischen Herden. Fortschr. der Medicin 1894, No. 15 u. 16.
8. Savor, Zur Ätiologie der akuten Pyelonephritis. Wiener klin. Wochenschr. 1894, No. 4 und 5.
9. Rosenbach, Über die tieferen eiternden Schimmelerkrankungen der Haut und deren Ursache. Wiesbaden 1894.
10. Garré, Zur Ätiologie akut eitriger Entzündungen. Fortschr. der Medic. 1885, No. 6.
11. Büdinger, Relative Virulenz der Pyokokken. Wiener klin. Wochenschr. 1892, No. 22, 24 u. 25.
12. Pasteur, La théorie des germes et ses applications à la médicine et à la chirurgie. Bull. de l'acad. de médic. 1878.

13. Buchner, Über Hemmung der Milzbrandinfektion und über das aseptische Fieber. Berliner klin. Wochenschr. 1890, No. 10.
14. Knüppel, Ein experimenteller Beitrag zur Ätiologie der Eiterung. Inaug.-Diss. München 1890.
15. Schrank, Zwei Fälle von Periostitis albuminosa. Langenbecks Archiv, Bd. LXVI.
16. Terni, Aumento della virulenza negli stafilococchi piogeni. Riform. med. 1893.
17. de Marbaix, Etude sur la virulence des streptococques 1892.
18. Trombetta, Die Mischinfektionen bei den akuten Eiterungen. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. XII.
19. Lubinski, Über die Anaërobiose bei Eiterung. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. XVI.
20. Grawitz und de Bary, Über die Ursachen der subkutanen Entzündung und Eiterung. Virchows Archiv, Bd. CVIII.
21. Leber, Über die Entstehung der Entzündung und die Wirkung der Entzündungserreger. Leipzig 1891.
22. Buchner, Die chemische Reizbarkeit der Leukocyten und deren Beziehung zur Entzündung und Eiterung. Berliner klin. Wochenschr. 1890, No. 47.
23. Cohnheim, Vorlesungen über allgemeine Pathologie.
24. Recklinghausen, Über Eiter- u. Bindegewebskörperchen. Virchows Archiv, Bd. XXVIII.
25. Armauer Hansen, Untersuchungen über die entzündlichen Veränderungen der Hornhautkörper. Wiener med. Jahrb. 1871.
26. Virchow, Cellularpathologie.
27. Stricker, Vorlesungen über allgemeine Pathologie.
28. Grawitz, Die histologischen Veränderungen bei der eitrigen Entzündung in Fett- und Bindegewebe. Virchows Archiv, Bd. CXVIII.
29. Roemer, Die chemische Reizbarkeit tierischer Zellen. Virchows Archiv, Bd. CXXVIII.
30. Goldscheider und Jakob, Variationen der Leukocytose. Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. XXV.
31. Felsenthal, Hämatologische Mitteilungen. Archiv f. Kinderheilk., Bd. XV.
32. Weigert, Artikel Entzündung in Eulenburgs Realencyklopädie.
33. Heidenhain, Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung. Archiv f. Physiologie, Bd. XLIX.
34. Gaertner und Roemer, Über die Einwirkung von Tuberkulin und anderen Bakterienextrakten auf den Lymphstrom. Wiener klin. Wochenschr. 1892, No. 2.
35. Grawitz, E., Klinisch-experimentelle Blutuntersuchungen. Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. XXII.
36. Arnold, Über Diapedesis. Virchows Archiv, Bd. LVIII. Über das Verhalten der Wandungen der Blutgefässe bei der Emigration weisser Blutkörperchen. Ebenda, Bd. LXII.
37. Metschnikoff, Eine neue Entzündungstheorie. Allgem. Wiener med. Zeitung 1884. No. 27 u. 29.
38. Ribbert, Über den Verlauf der durch Staphylococcus aureus in der Haut von Kaninchen hervorgerufenen Entzündungen. Deutsche med. Wochenschr. 1889, No. 6.
39. Buchner, Untersuchungen über die bakterienfeindlichen Wirkungen des Blutes und Blutserums. Archiv f. Hygiene, Bd. X.
40. Buchner, Neuere Fortschritte in der Immunitätsfrage. Münchener med. Wochenschr. 1894, No. 24 u. 25.

## Mikroorganismen als Eitererreger.

Zu den Eitererregern dürfen wir nur solche Organismen rechnen, welche allein durch selbstständige, lokale Ausbreitung im Tierkörper zu einer Eiterung Veranlassung geben können und einwandsfrei in Reinkultur in dem durch sie verursachten Eiterherd gefunden worden sind.

Die ersten umfangreichen Untersuchungen über Eitermikroben verdanken wir Ogston (1), der die Staphylokokken und Streptokokken als die weitaus wichtigsten erkannte.

Rosenbach (2) gelang es mit Hilfe der Koch'schen Methoden die häufigsten Erreger zu kultivieren nnd zu differenzieren.

Staphylococcus pyogenes aureus. (Rosenbach).

Staphylococcus pyogenes albus. (Rosenbach).

Staphylococcus pyogenes citreus. (Passet) [3].

Von diesen drei sich durch verschiedene Farbstoffproduktion unterscheidenden Eitererregern ist der Staphylococcus aureus häufiger, als der albus; seltener als beide ist der Staphylococcus citreus. Sie verflüssigen Gelatine und peptonisieren Eiweiss.

Der Streptococcus pyogenes (Rosenbach) bildet kleine, Gelatine nicht verflüssigende Kolonieen, kann aber im luftleeren Raume Eiweiss zersetzen. Die genannten 4 Kokken sind die gewöhnlichsten, aber nicht spezifische Eitererreger; sie werden bei allen Formen der Gewebseiterung, bei dem Eiterprozess in den Weichteilen, wie in den serösen Höhlen, in den Gelenken, Knochen und bei Pyämie bald allein, bald mit anderen pyogenen Organismen zusammen gefunden. Dem Streptococcus pyogenes wird vor den Staphylokokken die Fähigkeit zugesprochen, häufiger als sie phlegmonös-eitrige Infiltrationen der Weichteile (ohne starke Gewebsschmelzung) zu verursachen.

Zu den häufigen Erregern eitriger Prozesse gehört noch der Diplokokkus der Pneunomie (Fränkel-Weichselbaum). Er bevorzugt die serösen Häute (Pleura, Pericard, Peritoneum, Meningen) und die Gelenke, wo er ziemlich oft als alleiniger Erreger zumeist im Anschluss an eine Pneunomie gefunden wird. Zuweilen konnte er festgestellt werden bei Osteomyelitis, bei phlegmonösen Prozessen und bei postpneumonischer Pyämie. Aber auch ohne dass eine Pneumonie die Ansiedelung des Pneumococcus ausserhalb der Lungen vermittelt, kann er pyogen wirken; namentlich muss er nach Fränkel, Bordoni-Uffreduzzi u. a. als die häufigste Ursache der primären eitrigen Meningitis angesehen werden. Manchmal verursacht der Pneumococcus primär Otitis media purulenta; er ist oft ein Bewohner der Mundhöhle Gesunder und nimmt von da wahrscheinlich durch die Tuba Eustachii seinen Weg zum Mittelohr.

Der Gonokokkus (Neisser) ist als die Ursache einer spezifischen, eitrigen Schleimhautentzündung bekannt. Bei der Blenorrhoe der Urethra, der Konjunktiva, des Uterus, bei der eitrigen Vulvovaginitis und Bartholinitis, die er alle hervorrufen kann, ist er nicht in Reinkultur zu finden, sondern mit anderen verschiedenartigen Bakterien zusammen. Allein wurde er gesehen bei eitriger, postgonorrhoischer Gelenkerkrankung, bei Cystitis (Barlow) und bei Pyosalpinx (Wertheim).

Der gewöhnlich unschädliche Micrococcus tetragenus (Koch-Gaffky) kommt in vereinzelten Fällen von Eiterung in Reinkultur vor, zuerst hat ihn bei einem Zahnabscess Kasper vorgefunden.

Der Bacillus pyogenes foetidus (Passet) muss als einer der seltensten Eitererreger gelten.

Der Bacillus pyocyaneus (Gessard), der manchmal dem Eiter eine blaue Farbe gibt, indem er einem bestehenden Eiterprozess sich zugesellt, ist nur selten primär und allein der Anlass zur Eiterung. Schon früher wurde mehrmals seine alleinige Anwesenheit bei Otitis media festgestellt; neuerdings hat Kossel (4) ihn bei Eiterung im Mittelohr und den Meningen pädatrophischer Säuglinge mehrmals als Ursache nachgewiesen.

Die Frage der pyogenen Eigenschaft des Typhusbazillus (Eberth-Gaffky) ist noch eine umstrittene. Zweifellos kommen Typhusbazillen bei posttyphösen Eiterungen jeder Art mit Eiterkokken zusammen vor und können sich in dem Eiterherde vermehren. Andererseits haben bereits seit Jahren eine Reihe von Untersuchern Bazillen in Reinkultur bei posttyphösen eitrigen Prozessen gefunden, die morphologisch und kulturell sich nicht von Typhusbazillen unterscheiden liessen. Bei der weitgehenden Ähnlichkeit aber, die der Typhusbazillus mit dem Bacterium coli commune hat, und weil wesentliche Unterscheidungsmerkmale erst in den letzten Jahren bekannt geworden sind, dürfen nur wenige der mitgeteilten Befunde Berücksichtigung finden. Es ist nach diesen aber wahrscheinlich geworden, dass der Typhusbazillus unter Umständen Eiter produzieren kann. In letzter Zeit wurde er allein gesehen von Hintze (5) im Eiter bei Meningitis, von Spirig (6) bei Empyem, von Buschke (7) in otitischem Eiter.

Das Bacterium coli commune (Escherich) kommt bei Eiterungen der Gallenblase, bei Panaritium, eitriger Peritonitis und Pyelonephritis (Savor) [8] in Reinkultur, bei Perforationsperitonitis mit andern Bakterien zusammen vor. Einmal ist es als die Ursache einer eitrigen Strumitis (Brunner) nachgewiesen worden.

Die tuberkulösen kalten Abscesse sind oft durch den Tuberkelbazillus (Koch) allein bedingt, der darin zumeist spärlich vorhanden

ist. Der Eiter der kalten Abscesse unterscheidet sich von einem acut entstandenen durch reichlichere Detritusmassen und verfettete Eiterzellen.

Der Bazillus des Rotzes (Löffler und Schütz) kann beim Tier, seltner beim Menschen Haut- und Muskelabscesse erzeugen, die nach eitriger Einschmelzung von Rotzknoten zu entstehen pflegen.

Der Pneumobazillus (Friedländer) ist zuerst von Zaufal bei Otitis media gefunden, später und selten bei Empyem der Brusthöhle und Meningitis purulenta.

Als der Erreger einer eiterähnlichen aus Detritusmasse, nekrotischem Gewebe und wenig Eiterkörperchen bestehenden Exsudate ohne Mitwirkung von Bakterien muss der Aktinomycespilz (Bollinger-J. Jsrael) noch erwähnt werden.

Rosenbach (9) spricht nach seinen neuesten Untersuchungen das Trichophyton tonsurans (Eichstädt) als alleinige Ursache von tieferen eitrigen Schimmelerkrankungen in der Haut an, weil er den Pilz, wie früher Sabouraud aus dort lokalisiertem Eiter rein züchten konnte.

## Mischinfektionen.

Häufig werden die verschiedenen pyogenen Organismen nicht allein, sondern mehrere zugleich in Eiterherden vorgefunden. Dass die pyogenen Staphylokokken und Streptokokken miteinander vorkommen, dass ferner die Perforationsperitonitis, gonorrhoische Prozesse und posttyphöse Eiterungen zumeist auf Mischinfektion beruhen, ist bereits besprochen. Hierher gehörig sind noch zu nennen die bei tuberkulösen Prozessen, besonders bei Lungenphthise in den Cavernen bestehende Eiterproduktion unter Mitwirkung verschiedener Bakterienarten, das postpneumonische Empyem, das mit dem Pneumokokkus oft gewöhnliche pyogene Kokken enthält, die Anwesenheit bekannter Eitererreger im dysenterischen Leberabscess, die Halsphlegmonen bei Scharlach, die Eiterung bei Diphtherie und Influenza und die vereiterte Pockenpustel. Bei den genannten Prozessen wird der Boden durch das spezifische Virus für die Eitererreger vorbereitet.

## Experimentelle Eiterung durch Bakterien.

Die Pathogenität der Eitererreger wurde durch Versuche an Menschen und Tieren gefestigt. Vor allem konnte durch Garré (10), der nach Einreibung des Staphylococcus pyogenes aureus in die intakte Haut ein Konglomerat von Furunkeln an einem Arme entstehen sah, die pyogene Eigenschaft dieses wichtigsten Eitermikroben experimentell dargethan werden. Büdinger (11) machte positive Versuche am Menschen mit verschiedenen pyogenen Staphylokokken. Für die oben aufgezählten pyogenen Organismen

ist mit Ausnahme des Trichophyton tonsurans durch Tierversuche ihre pyogene Eigenschaft sichergestellt. Die experimentelle Eiterung am Tier wurde bald in der Subkutis, den Muskeln, den Augen, bald in der Pleura, dem Peritoneum, den Meningen, den Gelenken und dem Mittelohr hervorgerufen, bald wurde eine eitrige Osteomyelitis herbeigeführt.

Die Zahl der Bakterienarten, welche, Tieren in grösseren Mengen eingeführt, Eiterung zur Folge haben, ist weit grösser, als die der spontan beim Menschen Eiterung bewirkenden Mikroben.

Eiterung durch abgetötete Bakterien hat zuerst Pasteur (12) beim Tier erhalten. Buchner (13) konnte nach subkutaner Injektion steriler Pneumobazilluskulturen am Menschen erysipelatöse Rötung und Schwellung beobachten.

Von Knüppel (14) ist unter Buchner nachgewiesen, dass man mit kulturell verschiedenen, pathogenen und nicht pathogenen sterilen Bakterien beim Kaninchen nach subkutaner Einführung Eiterung bewirken kann. Er experimentierte mit 18 verschiedenen Bakterien.

## Disposition.

### Disposition der Tiergattung.

Der Mensch ist am empfänglichsten gegenüber den Eitermikroben; lediglich Einreibung von pyogenen Kokken in die intakte Haut oder Eindringen derselben in eine kaum merkbare Wunde kann zu ausgedehnter Eiterung führen, wogegen besonders häufig bei Kaninchen nach Einverleibung virulenter Eiterkokken der Effekt ausbleibt. Etwas empfänglicher sind Hunde.

### Disposition des Individuums.

#### *1. Natürliche Disposition.*

Nicht immer muss die Anwesenheit pyogener Organismen im Gewebe Eiterung zur Folge haben. Infizierte Wunden heilen zuweilen per primam intentionem. Bei derselben Tierart kann dieselbe Kultur das eine Mal Anlass zu einer Eiterung geben, das andere Mal ohne eine solche im Organismus zu Grunde gehen. Bei Menschen gibt es Krankheiten, die ganz besonders eine Disposition des Gewebes zur Eiterung bedingen. Diabetes mellitus und allgemeine Infektionskrankheiten, in erster Linie der Typhus abdominalis.

#### *2. Künstliche Dispostion.*

Anatomen sind im Beginn ihrer Thätigkeit für eitrige Infektionen empfänglicher als später, da sich dieselben bei allmählicher Gewöhnung immer mehr verlieren. Tiere lassen sich durch kleine Dosen lebender

Kulturen und auch durch sterile Kulturen derselben Art gegen nachfolgende Infektion mit Staphylokokken und Streptokokken immunisiren.

Nach künstlicher Anämie (Gärtner), nach Einführung von bakteriellen Substanzen (Neumann) und von Pyrogallussäure (Gottstein) ist der Tierkörper so geschwächt, dass er der Ausbreitung pyogener Bakterien weniger Widerstand entgegensetzt, als unter normalen Verhältnissen.

Disposition des Gewebes.

Hermann spricht sich auf Grund seiner Untersuchungen am Kaninchen dahin aus, dass von den Geweben das Auge am meisten, das Peritoneum zur Eiterung am wenigsten disponiert ist; in die Bauchhöhle gesunder Kaninchen können nach Grawitz zuweilen verhälnismässig beträchtliche Mengen von Eiterkokken oder Fäces ohne Schaden eingeführt werden. Bei der Pyämie werden vorzugsweise Gelenke und Sehnenscheiden befallen. Schrank (15) fand bei eitrigen Prozessen des Knochenmarks in dem anliegenden weniger disponierten Periost eine durch dieselben Erreger bedingte seröse Entzündung. Verschiedene pyogene Bakterien haben ihr Prädilektionsgewebe (Goncooccus, Streptococcus pyogenes, Pneumokokkus u. a.) Begünstigend für die Ansiedelung der Eitermikroben ist schlechte Zirkulation (Narbengewebe), Quetschung, Knochenfraktur.

## Virulenz der Eitererreger.

Bei chronischen Eiterungen sind die Kulturen der Erreger oft weniger virulent für das Tier. Gesteigert kann die Giftigkeit einer weniger virulenten pyogenen Bakterie werden nach der Durchführung durch den Tierkörper. Für Staphylokokken ist dies von Holst und von Terni (16), für Streptokokken von Burginski und von de Marbaix (17) bewiesen. Ferner können die genannten Bakterien eine Virulenzsteigerung erfahren, wenn sie mit anderen pyogenen Mikroben (Trombetta) [18] oder mit putriden Kulturen zusammen Tieren injiziert werden.

Lubinski (19) hat pyogene Kokken anaërob gezüchtet und sah dabei eine Steigerung der Virulenz mit gleichzeitiger Abnahme der Farbstoffproduktion. Liess er die Kokken unter reiner Sauerstoffatmosphäre wachsen, so nahm die Giftigkeit ab. Längere Zeit kultivierte Eiterbakterien verlieren allmählich ihre Virulenz und die Fähigkeit Gelatine zu verflüssigen.

## Vorkommen der Eitererreger am gesunden Organismus und ausserhalb des Organismus.

Die gewöhnlichen Eiterbakterien finden sich oft am gesunden Menschen; nachgewiesen sind sie an der äusseren Haut, in der Mundhöhle — dort

ist auch der Pneumokokkus häufig — im Vaginalsekret, in primär heilenden Operationswunden.

Ausserhalb des Organismus sind die Eiterkokken in Kranken-, Sektionszimmern, im Spül-, Brunnen-, Flusswasser, in Windeln von Säuglingen und in der Poudrequaste der Barbiere, Pneumokokken in Fehlböden beobachtet worden.

## Eiterung ohne Mikroorganismen.

Ein steriler Eiterherd lässt sich experimentell ohne Mitwirkung von Organismen mit chemisch durchaus differenten Stoffen unter antiseptischen und aseptischen Kautelen hervorrufen. Einwandsfreie derartige Versuche haben zuerst Grawitz und de Bary (20) mitgeteilt. Seitdem sind zahlreiche Arbeiten auf diesem Gebiete mit positiven Resultaten erschienen. Von den chemischen Substanzen, welche einen Eiterherd bedingen können, sind besonders zu nennen Terpentin und verdünntes Krotonöl (beim Hund) Quecksilber, Kalomel, Argentum nitricum, Kadaverin und Zimmtsäure. Von der Eiterung durch lebende Organismen unterscheidet sich diese Art des Eiterprozesses dadurch, dass ihm die Tendenz zum Fortschreiten fehlt.

Leber (21) erklärt das Zustandekommen der Eiterung ohne Bakterien durch die Annahme einer chemischen Wirkung auf die Leukocyten (Chemotaxis) und das Gewebe. Nach Einführung von Röhrchen in die vordere Augenkammer, die mit verschiedenen der obengenannten Substanzen gefüllt waren, sah er einen Eiterpfropf am offenen Ende entstehen. (Vergl. später).

Buchner (22) dagegen glaubt, dass unter der reizenden und nekrotisierenden Wirkung dieser Substanzen eitererregende Umwandlungsprodukte von Eiweisskörpern (s. u.) aus den betroffenen Gewebszellen gebildet werden, und sieht die letzteren Stoffe als die unmittelbare Ursache des Eiterherdes an.

## Theorie der Eiterung.

Die Eiterung ist die Folge eines chemischen Reizes. Die wichtigste Quelle für die pyogenen Substanzen ist bei der bakteriellen Eiterung in den Bakterien selbst, ihrem plasmatischen, eiweissreichen Leibesinhalt zu suchen. Buchner (22), der diese Thatsache gefunden hat, stellte die »Proteïne« des Bakterienplasmas zuerst nach Nencki als Alkalialbuminate (Alkaliproteïne) dar und wies ihre entzündungs- resp. eiterungserregenden Eigenschaften experimentell nach. Später wurden von ihm und von Roemer chemisch weniger eingreifende Methoden angegeben zur Gewinnung des in Wasser löslichen Bakterieninhalts und zwar ist dies möglich durch Kochen oder Stehenlassen der wässrigen Bakterienemulsion oder

durch Extraktion der vorher scharf getrockneten Bakterienmasse unter erhöhtem Druck mit kochendem Wasser. Letztere Methode ist ergiebiger.

Diese nach den verschiedenen Methoden dargestellten Proteïne und proteïnreichen Flüssigkeiten haben auf den Tierkörper die gleiche Wirkung. Es konnte durch dieselben die Entzündung und Eiterung nicht nur als Gesamtprozess, sondern die wichtigsten Vorgänge bei derselben auch einzeln am Tiere hervorgerufen werden. Ausser den Bakterien besitzen nach Buchners auf Tierversuchen begründeter Ansicht die durch die Bakterienthätigkeit entstandenen oder durch chemische Einwirkung experimentell erzeugten Zerfalls- und Umwandlungsprodukte tierischer Gewebe pyogene Eigenschaften. Und auch gewissen pflanzlichen Eiweissstoffen (namentlich Glutencaseïn) kommt bei Einführung ins tierische Gewebe — unter Ausschluss aller lebenden Infektionserreger — eine eitererregende Wirkung zu.

### Die Auswanderung der Leukocyten und ihre Ursachen. Die Chemotaxis.

Seit den durchgreifenden Mitteilungen Cohnheims (23) über die Auswanderung der Leukocyten aus den Blutgefässen des blosgelegten Froschmesenteriums gilt es den meisten als fester Lehrsatz, dass die Eiterkörperchen lediglich ausgewanderte Leukocyten seien. Die verschiedenen Phasen, die bei der Auswanderung unterschieden werden, sind: 1. Randstellung der Leukocyten, 2. Durchtritt durch das Gefässrohr, 3. Wanderung.

1. Die Randstellung der Leukocyten ist ein physikalischer Vorgang, dadurch hervorgerufen, dass die spezifisch leichteren weissen Blutkörperchen bei der Verlangsamung des Blutstromes in dem erweiterten Strombett an den Rand treten, während die schwereren roten im Blutstrome weiterfliessen (Schlarensky). 2. und 3. Der Durchtritt durch das alterierte Gefässrohr (s. u.) und die Wanderung sind vor allem begründet in der Fähigkeit der Leukocyten amöboide Bewegungen auszuführen. [Recklinghausen (24)]. Für die Richtung aber, welche die Leukocyten bei ihrer Wanderung nehmen und die Energie, mit der sie nach einem bestimmten Orte streben, müssen als massgebende Faktoren Reizquellen geltend gemacht werden, die ausserhalb der beweglichen Blutzellen liegen.

Die Botaniker Pfeffer und Stahl haben mit der Chemotaxis einen neuen Begriff in die Biologie eingeführt. Es ist darunter ein Prozess verstanden, bei dem der aktiven Bewegung fähige lebende Gebilde nach dem Orte hin sich zu bewegen trachten, wo ein chemischer, flüssiger und diffundibler Körper, der in der Umgebung sich ausbreitet, seine stärkste Konzentration hat. Leber (l. c.) hat derartige chemotaktische Fähigkeiten zuerst an den Leukocyten nachgewiesen. Werden zugeschmolzene mit steriler chemotaktischer Substanz gefüllte Röhrchen Tieren unter die Haut

geschoben und an den Enden abgebrochen, so sammeln sich an den offenen Enden Eiterkörperchen in Form eines Propfens an, der grösser ist, als bei einem unter den gleichen Bedingungen ausgeführten Versuch mit physiologischer Kochsalzlösung (taktile Reizbarkeit). Dieser Vorgang ist für die Erklärung der Leukocytenwanderung bei dem Eiterprozess verwertet worden. Die randständigen Leukocyten oder die bereits ausgewanderten zieht es, da sie von der verdünnten chemischen Substanz berührt werden, nach dem Orte der stärkeren Konzentration derselben, bei der bakteriellen Eiterung also nach dem Bakterienherd. Die Bakterienproteïne besitzen die chemotaktischen Eigenschaften in hohem Mafse, ebenso wie abgetötete Bakterien. Auch die beim Zerfall der Körperzellen frei werdenden eiweissartigen Stoffe wirken chemotaktisch.

Dem unter der Wirkung pyogener Stoffe beschleunigten und verstärkten, vom Blute stammenden Exsudatstrome (s. u.) wird schon von Armauer Hansen (25) eine Bedeutung als treibender und richtender Kraft für die wandernden Leukocyten beigelegt. Neuere Autoren, wie Thoma und Klemencziewicz teilen diese Ansicht von dem Exsudatstrome als einer vis a tergo,

### Das Verhalten der fixen Gewebszellen. Der formative Reiz. Regeneration.

Bei dem Eiterungsprozess befinden sich regelmässig fixe Gewebszellen in einer regen Proliferation. Vielfach gehen dieselben dabei eine Metarmorphose ein, indem aus ihnen runde, einkernige — nach einigen Autoren auch mehrkernige — wanderungsfähige Zellen entstehen, die von manchen ausgewanderten Leukocyten schwer oder gar nicht unterschieden werden. Deshalb gelten die fixen Gewebszellen auch jetzt noch manchem Autor als wichtige Quelle für die Eiterkörperchen. Virchow (26) hat sich in diesem Sinne zuerst ausgesprochen, von Stricker (27) und seinen Schülern und von Grawitz (28) wird die Ansicht seit Jahren verfochten. Als Ursache für die Proliferation fixer Zellen wird von den einen ein chemischer, formativer Reiz angesprochen, andere glauben darin nur den Ausdruck des Regenerationsbestrebens zu sehen (s. u.).

Eine allgemein anerkannte experimentelle Begründung des formativen Reizes gibt es nicht. Roemer (29) hat bei seinen Untersuchungen über Leukocytose nach Proteïninjektion einen solchen Beweis zu führen gesucht. Er sah nach der Einspritzung von stundenlang gekochten Alkaliproteïnen ins Blut sowohl eine unmittelbar einsetzende, progressive Vermehrung der Leukocyten im peripheren Venenblut ohne gleichzeitige entsprechende Abnahme in einem andern Gefässgebiet, als auch nach wiederholten Injektionen eine immer höher ansteigende Leukocytose.

Gleichzeitig mit dieser Zunahme fand sich im fixierten Blute eine entsprechend grosse Zahl von Teilungsbildern an den weissen Blutkörperchen (Amitose). Er zog aus diesen Befunden den Schluss, dass durch einen chemisch-formativen Reiz der Alkaliproteïne auf die Leukocyten die Vermehrung derselben im Blute stattfindet.

Vorstehende Resutate und ihre Deutung haben noch keine volle Bestätigung erfahren, sind aber von verschiedenen Seiten bestritten worden. Unmittelbar nach der Injektion ansteigende Leukocytose ohne vorangehende Leukocytenverminderung haben Ruffer, Werigo und Goldscheider und Jakob (30) hervorrufen können. Zahlreiche Teilungsbilder von Leukocyten im Blute, die den von Roemer beschriebenen glichen, hat bei Leukocytose der Kinder Felsenthal (31) gesehen und schliesst daraus, dass eine Vermehrung der Leukocyten im Blute stattfindet.

Die Ansicht, dass die Proliferation fixer Zellen bei der Entzündung und Eiterung lediglich einen reparatorischen Charakter habe, ist besonders durch Weigert (32) vertreten. Jeder Reiz, führt er aus, der auf den Körper krankhaft einwirkt, also auch die bakteriellen Stoffe, hat eine gewebsschädigende Wirkung. Werden durch diese Hemmnisse zerstört, welche die Gewebe an der weiteren Proliferation hinderten, so treten reparative Gewebswucherungen ein. Die Vermehrung fixer Zellen ist nach ihm also keine Folge direkter chemisch-formativer Reizung, sondern lediglich durch die vorangegangene Gewebsdegeneration bedingt.

## Die Exsudation.

Der Eiter besteht ausser aus Zellen und Detritusmasse aus einer eiweissreichen, serösen, vom Blute stammenden Flüssigkeit. Früher galt die Ansicht, dass die Ausscheidung dieser Flüssigkeit nur ihren Grund habe in der vermehrten Durchlässigkeit der durch die Entzündungsstoffe geschädigten Gefässwand. Nach den Versuchen Heidenhains (33) über Lymphstrombeschleunigung ist diese Deutung allein nicht zulässig. Er fand an gewissen Substanzen (Blutegel-, Krebsmuskelextrakt) die Eigenschaft, den Lymphstrom nach ihrer Einführung in das Blut um ein Vielfaches zu beschleunigen und wies nach, dass diese Wirkung auf einer »sekretorischen« Thätigkeit der Kapillarendothelien beruht. Solche die Exsudation anregende Substanzen existieren nach Gärtner und Roemer (34) auch im Zellleib der Bakterien und in den Gewebszellen (Nucleïn). Durch Kochen und Stehenlassen der Bakterienemulsion in Wasser gewonnene proteïnreiche Bakterienextrakte (s. o.) haben nach ihrer Einführung in das Blut eine mächtig anregende Wirkung auf die Absonderung von Lymphe. In einem Versuche konnte die in der Zeiteinheit strömende Lymphe um das neunfache beschleunigt werden. Ihr Gehalt an Trockensubstanz und

ihre Gerinnungsfähigkeit nehmen trotz der stärkeren Strömung zu. Neben der vermehrten Durchlässigkeit der Gefässwand ist nach diesen Resultaten bei dem Eiterungsprozess die vermehrte aktive Ausscheidung seröser, eiweissreicher Flüssigkeit aus dem Blute als Ursache für das Zustandekommen des flüssigen Exudates anzusprechen.

E. Grawitz (35) hat nicht bei allen Bakterienarten eine lymphtreibende Wirkung konstatieren können, speziell nicht bei den pyogenen Staphylokokken und Streptokokken. Er schloss aus dem Verhalten der Blutdichte nach den Injektionen auf die Stärke des Lymphstromes und erzielte mit mehrtägigen Bouillonkulturen von pyogenen Kokken (nicht mit den extrahierten Proteïnen) eine leichte Verdünnung des Blutes im Gegensatz zu andern flüssigen Bakterienkulturen, die Eindickung des Blutes bewirkten.

### Hyperämie. Alteration der Gefässwand.

Der Eiterprozess geht mit einer Gefässerweiterung in dem betroffenen Gebiet einher. Experimentell konnte von Buchner die Hyperämie durch die pyogenen Bakterienproteïne am Menschen erzeugt werden. Schon nach der subkutanen Einführung kleiner Quantitäten in den Arm tritt eine sich weit über die Injektionsstelle ausbreitende, schmerzhafte, erysipelatöse Rötung und Schwellung auf, die sich spontan zurückbildet.

Die Alteration der Gefässwand erleichtert die Auswanderung der Leukocyten, begünstigt aber auch den passiven Durchtritt von roten Blutkörperchen unter der Wirkung des Blutdruckes (Diapedesis, Stricker). — Mikroskopisch kommt die Alteration zum Ausdruck in einer punktförmigen Verbreiterung der Endothelgrenzen, einer Lockerung der Kittsubstanz (Arnold) (36). Dieser Zustand wie die nicht sichtbaren Veränderungen der Endothelien sind eine Folge der Wirkung bakterieller Substanzen.

### Degeneration und Nekrose.

Bei der Eiterung tritt eine teilweise Degeneration der fixen und beweglichen Zellen im Eiterherd selbst und in dessen näherer Umgebung ein. Die Degeneration kann einen albuminösen Charakter haben oder eine fettige sein. Erfährt die Degeneration eine Steigerung, so ist Zellnekrose die Folge. Bewirkt werden diese degenerativen Veränderungen bei der bakteriellen Eiterung durch die Bakteriengifte, von denen die Toxine, die Toxalbumine (Brieger) und die Bakterienproteïne bekannt sind.

### Die Behinderung der Fibrinbildung.

Die bisher besprochenen Vorgänge kommen der Entzündung und Eiterung gemeinsam zu. Was die Eiterung von der Entzündung unter-

scheidet, ist die fehlende oder mangelhafte Bildung von Fibrin und die Auflösung degenerierter Gewebsmassen. Es müssen also Substanzen im Eiter vorhanden sein, welche bereits gebildetes Fibrin und zerfallenes und degeneriertes Gewebe flüssig machen können und die Bildung von Fibrin verhindern. Für dieses Verflüssigungsvermögen werden zwei Faktoren angeführt.

Erstens ist bekannt, dass die gewöhnlichsten Eitererreger, die pyogenen Staphylokokken die Fähigkeit besitzen, Gelatine zu verflüssigen und Rosenbach (2) wies nach, dass Kulturen des Staphylococcus pyogenes aureus anaërob Eiweiss und Fleisch in flüssigen Zustand und zwar in Pepton überführen können.

Leber (l. c.) glaubt bei der Peptonisierung des Eiweisses mehr die Enzymwirkung der Leukocyten als Ursache in den Vordergrund stellen zu müssen und begründet seine Ansicht durch Versuche, die darin gipfeln, dass auch bei abwesenden Bakterien unter Anwesenheit von Leukocyten Fibrin und Gewebe in flüssigen Zustand übergeführt wird.

### Schutzvorrichtungen im Körper gegen die Eitererreger.

Der Eiterprozess ist ein lokaler Kampf zwischen den eingedrungenen Bakterien und dem Tierkörper. Dabei gehen sowohl Zellen als auch Bakterien zu Grunde. Für die Thatsache des Absterbens der Bakterien im Eiterherd werden von den einzelnen Autoren verschiedene Gründe angeführt.

Metschnikoff (37) lehrt, dass die Vernichtung der Bakterien durch fressende Zellen, Phagocyten, bewirkt werde. Dieselben nehmen nach seiner Meinung die lebenden Bakterien in ihren Zellleib auf und zerstören sie. Ribbert (38) hat speziell für die Eiterung Metschnikoffs Theorie zu begründen gesucht, indem er darauf aufmerksam machte, dass die Leukocyten dicht geschart, mantelartig sich um den Bakterienherd herumlegen und dem Weiterwuchern derselben teils mechanisch durch Abschliessung der Bakterien von dem Sauerstoff oder sonstigem Nährmaterial, teils durch Phagocytose sich entgegensetzen.

Die Gegner Metschnikoffs (Weigert, Baumgarten u. a.) machen erstens geltend, dass es durchaus nicht besonders lebende Bakterien sind, die aufgefressen werden, und dass auch die lebenden aufgefressenen nicht immer an der Weiterentwicklung in der Zelle selbst verhindert werden.

Nicht die Zellen allein, sondern vor allem das zellfreie Serum besitzt nach Buchners (39) u. a. Untersuchungen bakterientötende Eigen-

schaften inne. Buchner nennt die wahrscheinlich eiweissartigen labilen Körper, denen die baktericide Fähigkeit im Tierkörper innewohnt, »Alexine«. Neuerdings sind als wichtige Träger der Alexine die Leukocyten erkannt worden, welche diese Substanzen in das Serum ausscheiden. Hankin versuchte als erster diesen Nachweis zu führen, Buchner (40) konnte überzeugende Experimente mitteilen. Experimentell durch Glutencaseïn hervorgerufenes eitriges Exsudat hat auch nach dem Gefrieren höhere baktericide Kraft als gewöhnliches Blutserum.

---

2.

# Gonokokken.

Von

**A. Neisser** und **J. Schäffer**, Breslau.

---

## Litteratur.

1. Neisser, A., Über eine der Gonorrhoe eigentümliche Mikrokokkusform. Centralbl. f. die med. Wissensch. 1879, No. 28.
2. Bockhart, Beitrag zur Ätiologie und Pathologie des Harnröhrentrippers. Vierteljahresschr. f. Dermatol. u. Syphilis 1883.
3. Bumm, Der Mikroorganismus der gonorrhoischen Schleimhauterkrankungen „Gonokokkus-Neisser" 1887.
4. Wertheim, Die ascendierende Gonorrhoe beim Weibe. Archiv f. Gynäkologie, Bd. XLI, 1892, Heft 1.
5. Roux, Sur un procédé technique de diagnose des gonocoques. Académie des sciences 1886.
6. Steinschneider, Über seine in Verbindung mit Dr. Galewsky vorgenommenen Untersuchungen über Gonokokken und Diplokokken in der Harnröhre. Verhandl. des I. Congresses d. deutschen dermatolog. Gesellsch. zu Prag 1889.
7. Steinschneider, Zur Differenzierung der Gonokokken. Berliner klin. Wochenschr. 1890, No. 24.
8. Anfuso, Il gonococco di Neisser. La Riforma med. 1891, No. 28.
9. Gebhard, Der Gonokokkus Neisser auf der Platte und in Reinkultur. Berliner klin. Wochenschr. 1892, S. 11.
10. Steinschneider, Über die Kultur der Gonokokken. Berliner klin. Wochenschr. 1893, No. 29.
11. Abel, Vereinfachung der Methode der Gonokokkenkultur. Deutsche med. Wochenschr. 1892, No. 11.
12. Ghon und Schlagenhaufer, Beitrag zur Züchtung des Gonokokkus Neisser. Wiener klin Wochenschr. 1893, No. 34.
13. Král, Eine einfache Methode zur Isolierung der Gonokokken. Archiv. f. Dermatol. u. Syphilis 1894. Bd. XXVIII. Heft 1.
14. Menge, Ein Beitrag zur Kultur des Gonokokkus. Centralbl. f. Gynäkologie 1893, No 8.

15. Kruse, Eine allgemein anwendbare Verbesserung des Plattenverfahrens. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenkunde 1894, No. 12.
16. Finger, Ghon und Schlagenhaufer, Beiträge zur Biologie des Gonokokkus und zur pathologischen Anatomie des gonorrhoischen Prozesses. Archiv f. Dermatol. und Syphilis 1894, Bd. XXVIII, Heft 1.
17. Steinschneider und Schäffer, Über die Widerstandsfähigkeit der Gonokokken gegen Desinficientien und andere schädigende Einflüsse. Verhandl. d. deutschen Dermatolog. Gesellsch. d. IV. Congresses zu Breslau 1894.
18. Haberda, Gerichtsärztliche Bemerkungen über die Gonorrhoe und ihren Nachweis. Vierteljahresschr f. gerichtl. Medicin, 3. Folge, Bd. VIII, 1894, Supplementheft.
19. Kratter, Mitteilungen über Formbeständigkeit und Virulenzdauer der Gonokokken nach Untersuchungen von Dr. Karl Ipsen. Ref. im Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkunde 1894, No. 6.
20. Kreis, Beiträge zur Kenntnis der Gonokokken. Wiener med. Wochenschr. 1885, No. 30.
21. Oppenheimer, Untersuchungen über den Gonokokkus Neisser. Archiv f. Gynäkologie XXV.
22. Latteux, Bakteriologische Untersuchungen, die antiseptischen Eigenschaften des Ichthyols betreffend. Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1892, Bd. XIV.
23. Schäffer, Über den Desinfektionswert des Äthylendiaminsilberphosphats und Äthylendiaminkresols, nebst Bemerkungen über die Anwendung der Centrifuge bei Desinfektionsversuchen. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankh. Bd. XVI, 1894.
24. Friedheim, Zur Injektionsbehandlung der akuten Gonorrhoe. Archiv f. Dermatol. u. Syphilis 1889.
25. Neisser, Welchen Wert hat die mikroskopische Gonokokkenuntersuchung? Deutsche med. Wochenschr. 1893, No. 29 u. 30.
26. Bröse, Zur Ätiologie, Diagnose und Therapie der weiblichen Gonorrhoe. Deutsche med. Wochenschr. 1893, No. 16, 17, 18.
27. Wertheim, Zur Frage der Recidive und Übertragbarkeit der Gonorrhoe. Wiener klin. Wochenschr. 1894, No. 24, u. Verhandl. d. IV. Congresses d. deutschen dermat. Gesellsch. zu Breslau, S. 169.
28. Neisser, Über die Bedeutung der Gonokokken für Diagnose und Therapie. Verhandl. d. deutschen dermatol. Gesellsch. d. I. Congresses zu Prag 1889.
29. Touton, Über Folliculitis praeputialis u. paraurethralis gonorrhoica. Archiv f. Dermatologie u. Syphilis 1889.
30. Pick, Über einen Fall von Folliculitis praeputialis gonorrhoica. Verhandl. d. deutschen dermatol. Gesellsch. d. I. Congresses zu Prag.
31. Jadassohn, Über die Gonorrhoe der paraurethralen und praeputialen Drüsengänge. Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 25 u. 26.
32. Fabry, Zur Frage der Gonorrhoe der paraurethralen und praeputialen Gänge. Monatshefte f. prakt. Dermatologie 1891, No. 1.
33. Councilman, Gonorrhoeal Myocarditis. American Journal of the medical sciences. Vol LVI, No. 3, 1893.
34. Dinkler, Über den bakteriologischen Befund und die anatomischen Veränderungen bei der Urethritis gonorrhoica des Mannes. Archiv f. Dermatol. u. Syphilis, Bd. XXIV, 2. Heft.
35. v. Crippa, Ein Beitrag zur Frage: Wie rasch kann der Gonokokkus Neisser das Epithel der Urethra durchdringen? Wiener med. Presse 1893, No. 35 u. 36.
36. Neisser, Diskussion über Gonorrhoe. Verhandl. der deutschen dermatol. Gesellsch. d. IV. Congresses zu Breslau 1894, S. 180.

37. Neelsen, Über einige histologische Veränderungen in der chronisch entzündeten männlichen Urethra. Archiv. f. Dermatol. u. Syphilis 1887.
38. Finger, Beiträge zur pathologischen Anatomie der männlichen Sexualorgane. Archiv f. Dermatol. u. Syphilis 1891 u. 1893.
39. Touton, Weitere Beiträge zur Lehre von der gonorrhoischen Erkrankung der Talgdrüsen am Penis nebst Bemerkungen zur Pathologie des gonorrhoischen Prozesses. Berliner klin. Wochenschr. 1892, No. 51.
40. Baumgarten, S., Ein Fall von Talgdrüsen-Gonorrhoe und Narbenkeloid am Penis. Pester med.-chir. Presse 1894, No. 14.
41. Audry, Les diverticulites blennorrhagique chez l'homme. Journ. des maladies cutan. et syphilit., August 1894.
42. v. Crippa, Über das Vorkommen der Gonokokken in dem Sekrete der Urethraldrüsen. Wiener med. Wochenschr. 1894, No. 26 u. ff.
43. Bockhart, Über sekundäre Infektion (Mischinfektion) bei Harnröhrentripper. Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1887, No. 19.
44. Pellizari, Der Diplokokkus von Neisser in den periurethralen, blennorrhoischen Abscessen. Centralbl. f. allgem. Pathologie u. pathol. Anatomie 1890, No. 18 u. 19.
45. Christiani, Periurethraler Abscess, zahlreiche Gonokokken enthaltend. Revue médic. de la Suisse romaine 1891, No. 10.
46. Welander, Über die auf Gonokokken beruhenden Periurethralabscesse. Nordiskt mediciniskt Arkiv 1892, No. 28.
47. Jadassohn, Referat über den Gonorrhoe-Kokkus. Baumgartens Jahresber., VIII. Jahrgang, 1892, S. 82.
48. Jadassohn, Zur pathologischen Anatomie und allgemeinen Pathologie des gonorrhoischen Processes. Verhandl. d. deutschen dermatol. Gesellsch. d. IV. Congr. zu Breslau 1894.
49. v. Sehlen, Zur Diagnostik und Therapie der Prostatitis chronica. Internat. Centralbl. f. Physiol. u. Pathol. der Harn- u. Sexualorgane 1893, Heft 6—8.
50. Neisser und Putzler, Zur Bedeutung der gonorrhoischen Prostatitis. Verhandl. der deutschen dermatol. Gesellsch. d. IV. Congresses zu Breslau 1894.
51. Fuller, Seminal vesiculitis. Journal of cutaneous diseases 1893, No. 9.
52. v. Petersen, Spermatocystitis als Komplikation der Urethritis. Verhandl. d. deutschen dermatol. Gesellsch. d. IV. Congresses zu Breslau 1894.
53. Reich, Spermatocystitis gonorrhoica. Demonstration in der k. k. Gesellsch. der Ärzte in Wien, 11. Mai 1894.
54. Neisser, Über die Ansteckungsfähigkeit der chronischen Gonorrhoe. 58. Versamml. deutscher Naturforscher u. Ärzte in Strassburg 1885; Ref. im Archiv f. Dermatologie u. Syphilis 1885.
55. Du Mesnil, Über die sogen. gonorrhoische Blasenentzündung. Virchows Archiv, Bd. CXXVI, 1893.
56. Barlow, Beiträge zur Ätiologie, Prophylaxe und Therapie der Cystitis. Archiv f. Dermatol. u. Syphilis 1893.
57. Jadassohn, Referat über den Gonorrhoe-Kokkus. Baumgartens Jahresber., IX. Jahrgang 1893, S. 82.
58. Eraud et Hugounenq, Sur la pathogénie de l'orchite blennorrhagique. Journ. des maladies cutan. et syphilit., T. V, 1893, p. 357, und

Recherches bactériologiques et chimiques sur la pathogénie de l'orchite blennorrhagique et de certaines orchites infec- tieuses. Annales de Dermatologie et de Syphiligr. 1893.
59. Finger, Die Blennorrhoe der Sexualorgane und ihre Komplikationen. III. Aufl., 1893.

60. Bogdan, Gangrène des deux testicules compliquant la blennorrhagie. Le bulletin de la société de médecine et de nat. de Jassy 1893/94, VII.
61. Karewski, Vortrag in der dermatolog. Vereinigung in Berlin, 4. Dezember 1894. Bericht in d. deutschen Medicinal-Zeitung, Jan. 1895.
62. Steinschneider, Über den Sitz der gonnorrhoischen Erkrankung beim Weibe. Berliner klin. Wochenschr. 1887, No. 17.
63. Fabry, Über die gonorrhoische Schleimhautaffektion beim Weibe. Deutsche med. Wochenschr. 1888, No. 43.
64. Welander, Recherches sur le gonococcus dans la blennorrhagie de la femme. Bullet. méd. 1888.
65. Finger, Zwei Fälle seltner Lokalisation chronischer Blennorrhoe beim Weibe ausschliesslich in der Urethra. Wiener med. Wochenschr. 1894, No. 23 u. 33.
66. Neuberger, Über die sogen. Karunkeln der weiblichen Harnröhre. Berliner klin. Wochenschr. 1894, No. 20.
67. Welander, Giebt es eine gonorrhoische Vaginitis bei Frauen? Archiv f. Dermatol. u. Syphilis 1892.
68. Bumm, Über die Tripperansteckung beim weiblichen Geschlecht und ihre Folgen. Münchener med. Wochenschr. 1892.
69. Touton, Der Gonokokkus und seine Beziehungen zu den blennorrhoischen Prozessen. Berliner klin. Wochenschr. 1894, No. 21.
70. Fritsch, Die Krankheiten der Frauen. VI. Aufl, 1894.
71. Arning, Über das Vorkommen von Gonokokken bei Bartholinitis. Vierteljahresschr. f. Dermatol. u. Syphilis 1883.
72. Bonnet, Des cystes et abscès des glandes vulvos-vaginales. Gazette des hôpit. 1888, No. 69.
73. Bumm, Über gonorrhoische Mischinfektion beim Weibe. Deutsche med. Wochenschr. 1887, No. 49.
74. Gerheim, Über Mischinfektion bei Gonorrhoe. Verhandl. der physik.-med. Gesellsch. in Würzburg 1887.
75. Feleki, Ist die Bartholinitis eine blennorrhoische Erkrankung? Pester med.-chirurg. Presse 1889, No. 46.
76. Pollaczek. Zur Ätiologie der Bartholinitis. Pester med.-chirurg. Presse 1889, No. 49.
77. Touton, Die Gonokokken im Gewebe der Bartholinischen Drüse. Archiv f. Dermatol. u. Syphilis 1893.
78. Herbst, Zur Histologie der gonorrhoischen Bartholinitis. Inaug.-Diss. 1893.
79. Wertheim, Ein Beitrag zur Lehre von der Gonokokkenperitonitis. Centralbl. f. Gynäkologie 1892, No. 20.
80. Schauta, Über Operationen bei entzündlichen Erkrankungen der Adnexe. Congress der deutschen gynäkolog. Gesellsch. zu Breslau 1893.
81. Neisser, Prinzipien der Gonorrhoebehandlung. II. internat. dermatol. Congress zu Wien 1892
82. Frisch, Über Gonorrhoea rectalis. Verhandl. der physik.-med. Gesellsch. zu Würzburg. Bd. XXV, 1891.
83. Neuberger, Über Analgonorrhoe. Archiv f. Dermatol. u. Syphilis, Bd. XXIX, 1894.
84. Dinkler, Zwei Fälle von Ulcus perforans corneae nach Conjunctivaltripper. Graefes Archiv f. Ophthalmologie, XXXIV, 3.
85. Rosinski, Über gonorrhoische Erkrankung der Mundhöhle Neugeborener. Zeitschr f. Geburtshilfe u. Gynäkologie Bd. XXII, 1891.
86. Leyden, R., Ein Beitrag zur Lehre von der gonorrhoischen Affektion der Mundhöhle bei Neugeborenen. Centralbl. f. Gynäkologie 1894, No. 8.

87. Willmanns, Über Tripperrheumatismus. Münchener med. Wochenschr. 1894, No. 34.
88. Petrone, Sulla nat. parasit dell artrite blennorrhagica. Rivista clinica 1883.
89. Kammerer, Über gonorrhoische Gelenkentzündung. Centralbl. f. Chirurgie 1884.
90. Deutschmann, Arthritis blennorrhoica. Graefes Archiv, Bd. XXXVI, 1890.
91. Lindemann, Arthritis blennorrhoica. Beiträge zur Augenheilk. 1892, Heft 5.
92. Hoeck, Ein Beitrag zur Arthritis blennorrhoica. Wiener klin. Wochenschr. 1893.
93. Neisser, E., Über die Züchtung der Gonokokken bei einem Falle von Arthritis gonorrhoica. Deutsche med. Wochenschr. 1894, No. 15.
94. Respighi und Burci, Contributo alla interpretazione della patogenesi delle sinoviti articolari blennorragiche. Lo Sperimentale 1894, 22.
95. Bordoni-Uffreduzzi, Über die Lokalisationen des Gonokokkus im Innern des Organismus (durch Gonokokkus hervorgerufene Pleuritis und Arthritis). Deutsche med. Woehenschr. 1894, No. 22.
96. Stanziale, Ricerche bacteriologiche sperimentali su di un caso di Artrite gonnorrhoica e sullo stato attuale della patogenesi di questa affezione. Gazetta degli Ospitali 1893, No. 18.
97. Jadassohn, Referat über den Gonorrhoe-Kokkus. Baumgartens Jahresberichte 1889, 1890, 1892, 1893.
98. Stern, Zur Kasuistik der blennorrhoischen Komplikationen. Münchener med. Wochenschr. 1832, No. 49.
99. Feleki, Über im Anschluss an die Blennorrhoe auftretende Tendovaginitis.
100. Jacquet, Recherches de clinique et de bactériologie sur le rheumatisme blennorhagique. Annales de dermatolog. et de syphil. 1892.
101. Rona, Kasuistische Beiträge zu den Entzündungen der Sehnervenscheiden, Schleimbeutel, Muskeln und peripheren Nerven im Verlauf der Gonorrhoe. Archiv f. Dermatologie u. Syphilis 1892.
102. Nobl, Über seltenere Komplikationen der Blennorrhoe. Jahrbuch der Wiener k. k. Krankenanstalten (II. Jahrgang 1893), 1894.
103. Tolemer und Macaigne, Synovite blennorrhagique suppurée due au gonocoque. Bulletin de la société anatom. de Paris, VII, 1893, No. 19.
104. Jacobi, Über metastatische Komplikationen der Gonorrhoe. Verhandl. der deutschen dermatol. Gesellsch. d IV. Congresses zu Breslau 1894.
105. Chiaiso und Jsnardi, Sopra un caso di reumatismo blennoragico con complicatione viscerali in una ragazzina di anni dieci. Gaz. Med. di Torino, XLV, 1894, No. 7.
106. Horwitz. Ein Beitrag zur Gonokokkenmetastase. Wiener klin. Wochenschr. 1893, No 4.
107. Sahli, Die Neisser'schen Mikrokokken in einer Hautmetastase blennorrhoischen Ursprungs. Correspondenzbl. f. Schweizer Ärzte 1887. No. 16.
108. Weichselbaum, Endocarditis blennorrhoica. Beiträge zur Ätiologie und Anatomie der Endocarditis. Ziegler u. Nauwerck, Bd. IV, 1887.
109. Ely, A case of malignant endocarditis; infektion apparently from Urethritis. The Medical Record 1889.
110. His. Über Herzkrankheiten bei Gonorrhoe. Berliner klin. Wochenschr. 1892, No. 40.
111. Leyden, Über Endocarditis gonorrhoica. Deutsche med. Wochenschr. 1893, No. 38.
112. Engel-Reimers, Beiträge zur Kenntnis der gonorrhoischen Nerven und Rückenmarkerkrankungen. Jahrbücher d. Hamburger Staatsanstalten (Jahrgang II) 1890, 1892.
113. Leyden, Über gonorrhoische Myclitis. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. XXI, 1892.
114. Durdufi, Über die Tripperinfektion als ätiologisches Moment bei Erkrankungen des Nervensystems. Neurolog. Centralbl. 1893, No. 17.

115. Trapeznikoff, La méningo-myélite au cours d'une blennorrhagie. Journ
cutan. et syphil. 1892, No. 3.
116. Barrié, Contribution á l'étude de la meningo-myélite blennorrhagiqu
Paris 1894.
117. Finger, Purpura rheumatica als Komplikation blennorrhagischer Proz
med. Presse 1880, 48–50.
118. Perrin, Les déterminations cutanées de la blennorrhagie. Annales de De
Syphiligr. 1890.
119. Marmonier, Des dermopathies blennorrhagiques. Dauphiné medical 1
120. Litten, Peliosis gonorrhoica und Chorea postgonorrhoica. Dermatol.
Lassar, Bd. I, 1893/94.
121. Trapeznikoff, Die Untersuchung des Blutes auf Gonokokken. Medicin

Während es zweifellos von grossem historischen Interesse ist
wicklungsgang der Gonorrhoelehre von ihren ersten Anfängen
folgen, werden wir für die richtige Auffassung des Krankheitsp
anatomischer wie ätiologischer Beziehung keinen wesentlichen Nut
ziehen. Wir können darauf verzichten, die Irrwege genauer zu
auf denen man Jahrhunderte lang wandelte, ehe man auf d
Fährte gelangte.

Selbst über den Sitz der Krankheit hatte man lange Zei
die unrichtigsten Vorstellungen, wovon der Name Gonorrhoe[1]) deu
nis ablegt. Die falschen Ansichten über die Art der Entzündung
in denen man vorwiegend Geschwürsbildung vermutete, hielten
bis in die Mitte des vorigen Jahrhunderts und wurden erfol
durch Morgagni widerlegt.

Besonders schlimm stand es aber um die Gonorrhoelehr
logischer Hinsicht. Durch das in seinen Konsequenzen für die W
so unheilvolle Experiment Hunters war das Fundament für
tätslehre geschaffen und so grenzenlose Verwirrung angerichtet.
Autorität Ricords gelang es, die Trugschlüsse der Identisten
legen und den Nachweis zu liefern, dass Syphilis und Gonorrho
verschiedene Krankheitsprozesse sind. Indessen — mit dem
Eifer, mit dem er diese Irrlehre definitiv beseitigte, verbreitete
teidigte er seine eigene Anschauung, dass der Tripper ein nicht
Katarrh sei. Ricords Schule hielt an dieser Ansicht fest trot
mehrenden Gegenbeweise derjenigen Autoren, die gestüzt auf
Beobachtung und belehrt durch positive Impfexperimente die
als eine durch ein spezifisches Virus erzeugte Krankheit betrach

Der Streit der beiden Parteien musste in dem Augenblicke e
werden, als der Krankheitserreger entdeckt wurde. Im Jahre 18

[1]) γόνος Same, ῥεῖν fliessen.

tete A. Neisser über eine der Gonorrhoe eigentümliche Mikrokokkusform. In einer grossen Anzahl von Urethralgonorrhoeen bei Männern und Weibern, sowie im Sekret der Augenblennorrhoe war es gelungen, einen durch Gestalt und Lagerung charakterisierten Diplokokkus, »den Gonokokkus« konstant nachzuweisen, während er in sonstigen eitrigen Sekreten trotz vieler Untersuchungen vermisst wurde.

Sehr bald folgten zahlreiche Publikationen, welche die Angaben Neissers bestätigten und erweiterten. Einige Autoren dagegen zweifelten an dem konstanten Vorkommen der Gonokokken bei gonorrhoischen Erkrankungen, andere wieder leugneten ihre ätiologische Bedeutung. Der letzte und endgültige Beweis für diese war freilich nicht eher erbracht, als bis es gelang, durch Reinkulturen des Mikroorganismus die spezifische Erkrankung zu erregen. Die diesbezüglichen Mitteilungen Bokharts (2) wurden bereits damals bezweifelt und bestritten. Es darf jetzt mit aller Sicherheit behauptet werden, dass die Bockhart'sche Impfung nicht mit Gonokokkenkulturen geschah und demgemäss als mafsgebend nicht angesehen werden kann. Den unwiderleglichen Beweis für die spezifische Rolle des Gonokokkus erbrachte erst Bumm (3) im Jahre 1886, als es ihm gelungen war, mit der zweiten und zwanzigsten Generation der reingezüchteten Mikroorganismen ein positives Impfresultat zu erzielen. Seit Wertheim (4) durch seine verdienstvollen Untersuchungen eine einfache und sichere Züchtungsmethode für die Gonokokken angegeben und durch mehrfache Versuche die Bumm'schen Angaben bestätigt hatte, sind positive Impfungen so oft berichtet worden, dass nunmehr auch die letzten Zweifel an der spezifischen Bedeutung des Gonokokkus verstummt sind. In gleicher Weise wie über die pathogene Bedeutung ist über manche andere Eigenschaften des Gonokokkus durch die zahlreichen Arbeiten seit seiner Entdeckung manches wertvolle in differential-diagnostischer wie biologischer Hinsicht gefunden worden. Dank der eifrigen Thätigkeit vieler Forscher gehört heute der Mikrokokkus der Gonorrhoe zu den bestgekannten unter den für die Menschen pathogenen Mikroorganismen.

Im folgenden sollen die wichtigsten morphologischen Eigenschaften, das Verhalten auf künstlichen Nährböden, die sonstigen biologischen Eigentümlichkeiten des Gonokokkus und seine Beziehungen zum blennorrhoischen Prozess, sowie dieser selbst entsprechend den gegenwärtigen Kenntnissen geschildert werden. —

Der Gonokokkus, dessen charakteristische Form und Lagerung bereits in der ersten Publikation Neissers eingehend geschildert wurde, ist ein Diplokokkus, dessen beide Hälften die Gestalt einer Semmel oder zweier mit der Flachseite einander zugekehrten Kaffee-

bohnen darstellen. Besonders treffend wird dieser Vergleich flachen Seiten bereits eine Konkavität aufweisen, welch' letzt Beginn einer erneuten Teilung aufzufassen ist. Ebenso lasse scheinbaren Verschiedenheiten der einzelnen Individuen auf d denen Phasen des Entwicklungsganges ungezwungen zurückfü Grösse der gut ausgebildeten Diplokokken ist eine ziemlich ko schwankt nur innerhalb unbedeutender Grenzen; die Diploko entsprechen in ihrer Gestalt nicht etwa Halbkugeln, sonder Kugelabschnitten.[1]) Bisweilen, nicht konstant, sieht man um kokken einen ungefärbten, verschieden breiten Saum, der bei g Färbung der plasmatischen Substanz besonders schön sich abhe Wahrscheinlichkeit als der Ausdruck einer Schleimhülle gede kann.

Die Anordnung in Haufen erklärt sich bekanntlich aus auf einander senkrecht stehenden Richtungen erfolgenden T Gesamtzahl ist aus gleichem Grunde meist durch 2 oder 4 teil

Besonders charakteristisch ist ferner die Lagerung d kokken im Protoplasma der — meist polynucleären cyten, was auch ohne Plasmafärbung erkennbar ist, indem dem Kern dicht anliegen und diesen oft in so zahlreicher Scha dass man aus der Anordnung derselben den rundlichen Kontu körperchens konstruieren kann. Ist die Zahl der in einem Leu lagerten Diplokokken sehr gross, dann platzt dieser. Man si meist matter gefärbten Kern — was als Zeichen der beginnend ration anzusehen ist — die Gonokokken in der oben geschild pierung zerstreut in und zwischen den Resten des zerfallenen P In den Kernen selbst liegen sie niemals, werden jedoch nicht diesen optisch gedeckt. Bisweilen bemerkt man, dass in der K entsprechend den Diplokokkenpaaren Lücken sich finden, das der Kernsubstanz Einbuchtungen zeigt, in denen die Mikro liegen. Den Epithelien sind die Gonokokken oft in sehr gr mäfsig gruppierten Haufen aufgelagert.

Die geschilderten Formeigentümlichkeiten beziehen sich au welche mit Anilinfarbstoffen tingiert sind. Zu diesen haben die eine grosse Affinität, geben jedoch andrerseits den Farbstoff b

[1]) Alle diese Formeigentümlichkeiten erleichtern in Gemeinschaft mit schildernden Anordnung und Lagerung das Erkennen der Gonokokken unter äh ten Mikroorganismen erheblich. Es ist daher empfehlenswert, sich ein gefärbte Gonorrhoeeiter bereit zu halten, um bei diagnostischen Schwierigkeiten sich d gleichsobjekt die charakteristischen Merkmale der Gonokokken vor Augen hierdurch besser als durch ausführliche Beschreibung und genaue Grössenang

lung mit Säuren oder Alkohol sehr schnell wieder ab. Für den praktischen Gebrauch empfiehlt sich nach den langjährigen Erfahrungen an der Breslauer dermatologischen Klinik am meisten das Löffler'sche Methylenblau. Das auf dem Objektträger verstrichene Präparat wird mit dem Farbstoff übergossen, mit Wasser abgespült, getrocknet und (ohne Deckglas) mit Ölimmersion besichtigt. Der Farbstoff ist haltbar, braucht nicht filtriert zu werden, überfärbt nicht. Trotz mehrfacher Versuche mit anderen Farblösungen sind wir immer wieder zu der einfachen Methode zurückgekehrt, welche wegen des geringen Zeitaufwandes und der absoluten Zuverlässigkeit den praktischen Bedürfnissen am meisten entspricht. Die bisher angegebenen Doppelfärbungen sind für gewöhnlich zu entbehren und zu zeitraubend, als dass sie für den praktischen Gebrauch verwertet werden könnten.

Anders steht es mit der Gram'schen Färbung, in welcher wir eine wertvolle Methode zur Differenzierung der Gonokokken von anderen Diplokokken besitzen. Zuerst war auf die differential-diagnostische Verwertbarkeit dieses Verfahrens von Roux (5) hingewiesen worden, welcher konstatierte, dass die Gonokokken nach der Gram'schen Methode entfärbt werden. Steinschneider und Galewsky (6) haben durch sorgfältige Untersuchungen seine Angaben bestätigt und festgestellt, dass die Roux-Gram'sche Methode in 95,35 % der Fälle sichere Resultate gibt, dass sie in Verbindung mit der intracellulären Lagerung eine sichere Differenzierung ermöglicht. Nach Angabe der beiden Autoren empfiehlt es sich am meisten, die Präparate 20 bis 25 Minuten mit Anilinwassergentianaviolett, 5 Minuten mit Jodjodkalilösung zu behandeln, mit absolutem Alkohol zu entfärben und die Nachfärbung mit Bismarckbraun oder verdünnter Methylenblaulösung vorzunehmen. Gerade bei der letzteren Methode heben sich die dunkelvioletten Diplokokken von den hellblau gefärbten Gonokokken sehr deutlich ab, vorausgesetzt, dass man nur wenige Sekunden mit schwacher Methylenblaulösung nachfärbte.

Ein anderes Verfahren zur sicheren Differenzierung des Gonokokkus ist durch sein Verhalten auf künstlichen Nährböden gegeben. Indessen muss — bei rückhaltloser Anerkennung der hohen Bedeutung der neuen Kulturmethode für die wissenschaftliche Seite der Gonorrhoefrage und trotz der bedeutsamen Fortschritte in der Technik der Gonokokkenzüchtung — zugegeben werden, dass bei dem heutigen Stand der Dinge in der Praxis der kulturelle Nachweis dem mikroskopischen an Bedeutung nachsteht und nur in vereinzelten Fällen als Ergänzung des letzteren Verwendung finden kann.

Bald nach der Entdeckung der Gonokokken war von verschiedenen Autoren über gelungene Kultivierung berichtet worden; der jetzt geführte

Nachweis, dass auf den damals verwandten Nährböden die G
nicht wachsen, erübrigt eine eingehendere Kritik der zahlreic
züglichen Angaben. Der Erste, dem die Reinzüchtigung gela
wie bereits erwähnt — Bumm (3), der die Mikroorganismen auf
menschlichen Blutserum kultivierte und mit der 20. Generati
Gonorrhoe der weiblichen Urethra erzielte — ein unanfechtbarer
die Echtheit der verwandten Kulturen. Freilich war die B
Kultivierungsmethode mit den grössten Schwierigkeiten verbund
praktische Verwendung als diagnostisches Hilfsmittel nicht bra
Jahre 1890 berichtete dann Steinschneider (7) über Zü
Mikroorganismen aus Gonorrhoeeiter auf Hydrocelenagar, kon
kein einwandfreies Impfresultat erhalten. Dagegen vermochte A
Gonokokken auf erstarrter Hydarthrosflüssigkeit rein zu zücht
der 7. Generation eine typische Urethralgonorrhoe zu erzeugen
sentlichsten Fortschritt in der Frage der Gonokokkenkultivierung
wir Wertheim (4), der das Verfahren wesentlich verbessert
Isolierung mit Hilfe der Plattenmethode ermöglichte. Zu seine
verwandte er ein Gemisch von menschlichem Bluts
der doppelten Menge Fleischwasserpeptonagar, w
gesehen von nicht sehr wesentlichen Modifikationen, auch gegenw
als das geeignetste Nährsubstrat für Gonokokken sich erwei
Serum, mit Trippereiter versetzt, wird nach den Angaben W
mit verflüssigtem auf 38° abgekühlten Agar zur Platte ausgegos
nach 24 Stunden sind die einzelnen Kolonien sehr deutlich, s
die Abimpfung vornehmen kann. Die in der Tiefe des Nährbo
den Kulturen bieten wenig charakteristisches Aussehen dar, w
oberflächlich gelegenen eigenartige, glasige Häutchen mit zac
turen bilden. Auf schräg erstarrtem Serumagar stellen die Ko
tropfenähnliche, fast durchsichtige Rasen mit welliger Begre
ausserordentlich zartem vorgeschobenen Saume dar. Mehrfac
Impfungen auf die Urethra bewiesen die Echtheit der Kul
flüssiges Nährmedium eignet sich am besten ein Gemisch von
blutserum mit der doppelten Menge Peptonbouillon. — In de
findet man mikroskopisch Diplokokken, die nach Gram entfä
gewöhnlich etwas verschieden an Grösse und Färbbarkeit. N
Bestehen der Kultur machen sich bereits zahlreiche Degenerat
bemerkbar, die nach wenigen Tagen die noch gut erhaltenen G
an Zahl übertreffen.

Die Wertheim'schen Angaben wurden sehr bald bestäti
Gebhard (9), der in acht Fällen Gonokokkenreinkulturen e
einmal eine erfolgreiche Impfung ausführte. Auch Steinschn

berichtete über günstige Resultate mit Wertheims Methode in 30 Fällen und konnte durch Überimpfung einer vierten Generation eine gonorrhoische Infektion der männlichen Urethra hervorrufen. Als besonders geeigneter Nährboden wird von Steinschneider Serumagar mit Urinzusatz bezeichnet.

Zahlreiche Publikationen der nächsten Zeit beschäftigten sich mit der Vereinfachung der Gonokokkenkultivierung, deren allgemeiner Verbreitung die Schwierigkeit, menschliches Blutserum zu beschaffen, besonders hinderlich war. So empfahl Abel (11), mit Blut bestrichenes Agar zur Züchtung der Gonokokken zu verwenden, ebenso wie Ghon und Schlagenhaufer (12), welche in gleicher Weise Kulturen angelegt und mit positivem Resultat auf die Harnröhre verimpft hatten, während Steinschneider bei drei Versuchen nur einmal die Züchtung der Gonokokken mit dieser Methode gelang. Statt des Menschenblutserums war von einigen Autoren die Verwendbarkeit verschiedener Tierserumarten (Rinder-, Hunde-, Hammel-, Kaninchenblutserum) konstatiert worden, welche indessen — nach unseren Erfahrungen — keinen vollständigen und gleichmässig brauchbaren Ersatz bieten. Allerdings soll nach Králs (13) Angabe durch besondere Mischung und Zusätze Rinderblutserumagar zu einem sehr günstigen Nährboden werden.

Auf die Möglichkeit, Gonokokken auf einem Gemisch von Agar mit Cysten- oder Hydrosalpinxinhalt zu züchten, wurde von Menge (14) hingewiesen. Wir selbst konnten auf einem Nährboden von Agar mit sterilem Inhalt aus einem gonorrhoisch erkrankten Gelenk sehr üppiges und schnelles Gonokokkenwachstum beobachten.

Ein besonderer Übelstand des ursprünglichen Wertheim'schen Verfahrens lag in der technischen Schwierigkeit des Plattengiessens, wobei die Temperatur weder nach der oberen noch nach der unteren Grenze schwanken durfte. Um dieses zu vermeiden strichen Ghon und Schlagenhaufer (12) den Trippereiter mit der Platinnadel direkt auf Serumagarplatten auf. Wir bedienten uns an der Breslauer dermatologischen Klinik — ohne von dieser Methode Kenntnis zu haben — seit einiger Zeit mit Vorteil des von Kruse (15) angegebenen Pinselverfahrens. Mit einem in der Dampfhitze sterilisierten Apothekerpinsel wird gonorrhoisches Sekret auf eine Serumagarplatte aufgetupft; die grosse Zahl der hierbei entstehenden Impfzentren, das Oberflächenwachstum der Kolonieen, sowie die Einfachheit des Verfahrens sind Vorzüge, welche die Isolierung und Reinzüchtung und somit die bakteriologische Diagnose der Gonokokken ausserordentlich erleichtern.

In einer sehr ausführlichen Arbeit von Finger, Ghon und Schlagenhaufer (16), welche dem pathologisch-anatomischen Institute zu Wien

entstammt, berichten die Autoren über Harnagar als vorz
Nährboden für Gonokokken. Sie streichen auf Harnagarp
gonorrhoischen Eiter auf und erzielen auf diese Weise üppigere
als bei Verwendung der übrigen Medien. Es ist uns nicht gel
dem nach der Angabe der genannten Autoren bereiteten Harna
kokken zu züchten, daher können wir — nach unseren bisheri
rungen — diesen Nährboden nicht als zuverlässig betrachten.
vielmehr geneigt anzunehmen, dass erst das Serum des mitüb
Eiters das Nährmedium zu einem günstigen gestaltete. Bestä
wir in dieser Annahme durch die von Finger, Ghon und S
haufer angegebene Thatsache, dass nur die erste Generation
Weise zu züchten ist. Auch hatten wir gelegentlich beobachtet,
reichlichen Auftragen von gonorrhoischem Eiter auf Agar in
Umgebung des Sekrets Gonokokkenkulturen angingen. Ferner
gelungen, auf Agarplatten, welche mit sterilem — einem Bub
menen — Eiter überstrichen waren, Gonokokken fortzuzüchten
wir ohne diese Beimischung stets Ausbleiben des Wachstums beob
Wir halten demnach an der Ansicht fest, dass Gonokok
Nährböden ohne Serum oder ähnliche seröse Beim
nicht wachsen, und glauben dies besonders betonen zu m
wir gerade hierin ein wichtiges differential-diagnostisches Merkm
über anderen Mikroorganismen erblicken. —

Unter den Stoffen, welche in den Nährböden besonders
das Wachstum der Gonokokken sich erweisen, heben Finger, G
Schlagenhaufer Salze und stickstoffhaltige Substanzen, v
das Pepton hervor. Bemerkenswert ist die Angabe, dass stark
Reaktion viel hinderlicher als saure ist, dass letztere sogar das F
der Kulturen begünstigt. Unsere bisherigen Versuche haben
gaben bestätigt. Ebenso stimmen unsere Erfahrungen bezüglich
haltens der Gonokokken zu verschiedenen Tem
graden überein; insbesondere ist hervorzuheben, dass die ob
tumsgrenze — wie bereits Bumm angegeben hatte — etw
während die untere Grenze ungefähr bei 25° liegt, bei Zimmer
also Wachstum nicht mehr erfolgt.

Wir kommen somit auf das Verhalten der Gonokokken
äusseren Schädlichkeiten, eine Frage, deren Lösung erst durch

[1]) Über die diesbezüglichen an der hiesigen dermatologischen Klinik ang
suche über die Verwendung des Pinselverfahrens und andere Fragen, betreffend
der Gonokokken, beabsichtigen Steinschneider und Schäffer demnächst
Eine vorläufige Mitteilung hat Steinschneider in der medizinischen Sekti
Gesellschaft für vaterländische Kultur am 15. März 1895 gemacht.

lichkeit, diese Bakterien verhältnismässig leicht zu züchten, gefördert werden konnte.

Die Austrocknung schädigt die Gonokokken nach kurzer Zeit; aus angetrocknetem Trippereiter konnten die letzterwähnten Autoren keine Kulturen erhalten, ausgenommen in einem Falle, wo auffallenderweise noch nach 3 Tagen lebensfähige Keime vorhanden waren. Steinschneider und Schäffer (17) fanden, dass Gonokokken, von Reinkulturen herstammend, bei Zimmertemperatur der Austrocknung mehrere Stunden widerstanden. Haberda (18) konnte nur in zwei Fällen aus dicken Eiterflocken nach $^5/_4$ resp, $^3/_4$stündiger Austrocknung Kulturen erzielen, während Impfversuche mit 4 bezw. mehr Stunden lang angetrocknetem Sekret negativ ausfielen. Auch die von Cratter mitgeteilten Untersuchungen Ipsens (19) führten zu ähnlichen Ergebnissen. Im Wasser halten sich die Gonokokken nach der übereinstimmenden Angabe der genannten Autoren nur kurze Zeit (höchstens wenige Stunden) entwicklungsfähig.

Besonders wichtig und praktisch verwertbar im Hinblick auf therapeutische Erwägungen ist die Frage nach dem Verhalten der Tripperbakterien gegenüber den in der Praxis gebräuchlichen Antigonorrhoica. Es finden sich zwar von Kreis (20), Oppenheimer (21) und Latteux (22) Angaben über Desinfektionsversuche mit Gonokokken in der älteren Litteratur, indessen dürfen diese als massgebend nicht betrachtet werden, da die Autoren sicher nicht mit echten Gonokokkenkulturen experimentierten, was schon aus dem zur Kultivierung verwandten Nährsubstrat hervorgeht. Desinfektionsprüfungen mit Gonokokken, die nach der Wertheim'schen Methode gezüchtet wurden, stellten Steinschneider und Schäffer (17 und 22) an, wobei sich herausstellte, dass die Widerstandsfähigkeit der Gonokokken bedeutender war, als man bisher anzunehmen geneigt war, und dass besonders hohe antigonorrhoische Kraft den Silbersalzen zukam, während die sog. Adstringentien als unzuverlässig befunden wurden, ganz im Einklang mit den von Friedheim (24) an der Breslauer dermatologischen Klinik angestellten Beobachtungen, die er bei der Behandlung der Gonorrhoe mit verschiedenen Injektionsmitteln machte. Auch wurde der Nachweis geliefert, dass die Verbindungen, welche die Silberlösungen mit organischem Material bildeten, sehr stark entwicklungshemmend gegenüber den Gonokokken wirkten, während dies bei den anderen geprüften Medikamenten (wie Zinc. sulf., Zinc. sulfo-carbol., Alumnol u. s. w.) nicht der Fall war.

Bei Besprechung der biologischen Eigenschaften der Gonokokken müssen wir mit einigen Worten auch der vielfach erörterten Frage nach der Möglichkeit einer Virulenzabschwächung der Mikroorganismen gedenken. — Manche Autoren, insbesondere Gynäkologen, haben die Ansicht aus-

gesprochen, dass die Fälle von chronischer Gonorrhoe ohne merl
zündungserscheinungen von Gonokokken unterhalten werden, d
Virulenz Einbusse erlitten haben, dass diese Bakterien auf die S
anderer Individuen übertragen (z. B. die weibliche Urethra) wi
nische Gonorrhoe erzeuge. Indessen ist diese Annahme volls
erwiesen und wird von den meisten mit Recht auf klinische Beo
fehler zurückgeführt. So sagt Neisser (25) in einer Arbeit,
er derartige von Bröse (26) geäusserte Anschauungen widerle
selben Gonokokken der chronischen Gonorrhoe eines Individuums
auf andere übertragen, dieselbe akute Infektion wie Gonokokke
irgend einer akuten Gonorrhoe herrühren«. — »Von Virulenz
chung von Gonokokken wissen wir zur Zeit nicht
auf klinische Erfahrung sich stützende Annahme Neissers h
der allerletzten Zeit durch Experimente Wertheims (27) ihre v
Bestätigung erfahren. Ihm gelang es mit den Gonokokken, die
chronischen Gonorrhoe gezüchtet waren, bei einem anderen I
einen akuten Harnröhrentripper zu erzeugen. In gleicher We
Wertheim die von Neisser (25 und 28) bezüglich der Imm
der Angewöhnung der Urethralschleimhaut an ihre eigenen G
ausgesprochenen Anschauungen experimentell als richtig erweis
Neisser gibt es weder erworbene noch angeboren
nität, dagegen kann die Harnröhre gegen die phlogogene Wir
Gonokokken abgestumpft werden, während sie auf fremde G
mit akut entzündlichen Erscheinungen reagiert. In der That kon
heim feststellen, dass Gonokokkenreinkulturen, gezüchtet vor
chronischer Gonorrhoe erkrankten Harnröhre bei der Zurückim
diese keine entzündlichen Erscheinungen hervorriefen, währen
Urethra gegen Gonokokken von fremder Provenienz keine Immur

Über die Biologie der Gonokokken hat das Tierexperim
nur wenig Aufschluss gegeben. Bekanntlich haben sich die Sc
der verschiedenen Tierarten nach den Untersuchungen vieler F
unempfänglich für die gonorrhoische Infektion gezeigt. Dagege
Wertheim, dass es ihm gelungen sei, bei mehreren Tierspecies,
bei weissen Mäusen, eine gonorrhoische Peritonitis zu
bei welcher eine deutliche Vermehrung der Mikroorganismen nic
der Oberfläche, sondern auch ein Einwandern in die Lymph
konstatieren war. Steinschneider (10) fand bei seinen Impf
die er nach Wertheims Angabe gleichfalls durch Einbringen v
agar mit den Gonokokkenkulturen in die Bauchhöhle weisser M
nahm, nur eine Peritonitis exsudativa ohne Gonokokkenvermehr
waren vielmehr nach 24 Stunden nicht mehr nachweisbar. Auc

Ghon und Schlagenhaufer (16) konnten bei entsprechenden Versuchen nur eine rasch ablaufende, auf die Gegend der Operationswunde beschränkte Peritonitis ohne wesentliche Vermehrung der Gonokokken hervorrufen. Ebenso beobachteten sie bei der Injektion von Gonokokkenreinkulturen in das Kniegelenk von Tieren zwar eine akute, rasch ablaufende Arthritis, jedoch keine Vermehrung der Gonokokken.

---

Wir haben nunmehr den Gonokokkus in seiner Bedeutung als pathogenen Mikroorganismus für den Menschen zu betrachten und den spezifischen Krankheitsprozess, der durch seine Anwesenheit ausgelöst wird, in pathologisch-anatomischer Beziehung zu verfolgen. Gerade hier hat nun manche Anschauung in den letzten Jahren eine Änderung erfahren, haben sich unsere Kenntnisse beträchtlich vermehrt. Vor allem hat sich der Kreis derjenigen Erkrankungen, für welche der Gonokokkus allein als ätiologisches Moment angesehen werden muss, wesentlich erweitert. Es ist jetzt, dank den Fortschritten in der bakteriologischen Diagnostik desselben, zweifellos festgestellt, dass er nicht allein auf der Harnröhrenschleimhaut und in der unmittelbaren Nachbarschaft Entzündungsprozesse hervorruft, sondern dass er auch an entfernten Stellen des Körpers seine pathogene Wirkung zu entfalten vermag. Freilich geschieht das letztere nur in seltenen Ausnahmefällen unter besonderen Umständen, über welche wir allerdings sicheres noch nicht wissen; wir müssen daher auch heute noch an der Thatsache festhalten, dass im wesentlichen der Gonokokkus ein Parasit der Schleimhaut ist, auf der er eine vornehmlich oberflächliche Entzündung auslöst.

Während von den makroskopischen Veränderungen bei der Urethralblennorrhoe schon seit längerer Zeit ausreichende Schilderungen existieren und manche Details durch Anwendung der Endoscopie bekannt wurden, gehört die Kenntnis des mikroskopischen Befundes der allerjüngsten Zeit an. Bekanntlich hat Bumm die ersten histologischen Untersuchungen gonorrhoisch erkrankten Gewebes an der Konjunktiva Neugeborener angestellt und sehr interessante Thatsachen über die Entwickelung der spezifischen Entzündung in den verschiedenen Stadien konstatiert. Freilich sind manche Anschauungen fälschlich auf die an Tripper erkrankte Harnröhre übertragen worden und wurden erst durch spätere Untersuchungen richtiggestellt. So wurde die Lehre von der Immunität des Pflasterepithels gegen die Invasion der Gonokokken definitiv durch Touton (29) widerlegt, der zuerst einen mit Pflasterepithel ausgekleideten, gonorrhoisch infizierten, präputialen Gang untersucht und zwischen den Epithelien Gonokokken nachgewiesen hatte. Es folgten die

Publikationen von Pick (30) Jadassohn (31) und Fabry (32), ähnlichen Gängen den gleichen Befund erheben konnten. Nachd hin durch Untersuchungen gonorrhoischer Prozesse der Mundsc der Adnexe der weiblichen Genitalien, des Rektums und der Kor pathologisch anatomischen Kenntnisse der durch das Tripperg gerufenen Entzündungen erheblich gefördert worden waren, gela in der jüngsten Zeit das wichtigste Objekt, die gonorrhoisch Harnröhre mikroskopisch zu untersuchen. Indessen muss von bemerkt werden, dass die Zahl der diesbezüglichen Untersuchunge nicht ausreicht, ein klares und vollständiges Bild der pathologis tomie der Urethritis blennorrhoica zu geben; wir müssen uns darauf beschränken, die Befunde der 5 bisher bekannt geword zu verzeichnen.

In dem ersten von Councilman (33) beschriebenen Fa es sich um einen Patienten, der etwa 5 Wochen nach der Tripp an einer gleichfalls als gonorrhoisch angesehenen Komplikation d starb. — Die Epithellagen der Harnröhrenschleimhaut waren st setzt mit Leukocyten; nur in den oberen Schichten fanden sich G ebenso wie in den Morgagnischen Taschen, während das Bindeg von Mikroorganismen und überhaupt von wesentlichen Veränder

Der zweite von Dinkler (34) mitgeteilte Fall betrifft Gonorrhoe erkrankten Mann, der an einer tuberkulösen Men storben war. Das Epithel der Urethra war im Bereich der hint der Glans, sowie des sich anschliessenden vorderen Drittels der nosa grossenteils mortifiziert, zum Teil gänzlich abgestossen, das Bindegewebe zeigte an epithelfreien Stellen eitrige Einschme Kapillargefässe waren zuweilen thrombosiert, vom eitrigen In geben — kurz Veränderungen, die für eine Gonorrhoe von ausserordentlich ungewöhnlich erscheinen. Wir werden daher d kopischen Befund des vorliegenden Falles nicht ohne weitere meinern dürfen und die Frage aufwerfen, ob sämtliche Verä die Folge der gonorrhoischen Erkrankung waren, zumal näh nestische Daten nicht zu eruieren waren. Was die Verbreitung kokken anbetrifft, so fanden sich dieselben in den oberflächlich schichten, stellenweise in dem eitrig eingeschmolzenen von E blössten, submukösen Gewebe.

Ganz besonderes Interesse bieten die Untersuchungen von Ghon und Schlagenhaufer (16) dar, welche bei schwer Kran somnolenten Patienten mit Gonokokkenreinkulturen Gonorrhoe und nach dem 35 und 38 Stunden resp. 3 Tage später erfolg letalis Gelegenheit hatten, die anatomischen Veränderungen,

frische Stadien der gonorrhoischen Urethralerkrankung, zu untersuchen. Während die ersten beiden Fälle nur leichte Entzündungserscheinungen mit eben beginnender Gonokokkeninvasien aufwiesen, zeigte der letzte das ausgesprochene Bild einer gonorrhoischen Urethritis. Es fanden sich bereits auffallend hochgradige entzündliche Erscheinungen, Desquamation und Lockerung des Epithels, dichte Infiltration des subepithelialen Bindegewebes. Sehr überraschend ist auch das Verhalten der Gonokokken, welche im Plattenepithel zwar nur oberflächlich an Stellen mit geschichtetem Zylinderepithel aber nicht nur in allen Schichten desselben, sondern auch im submukösen Bindegewebe sich vorfanden. Auch das schnelle Eindringen in die Tiefe Morgagnischer Lacunen und der Littré'schen Drüsen wird besonders hervorgehoben. Endlich ist zu erwähnen, dass bereits im Epithel, ja sogar im Gewebe, intracellulär gelagerte Gonokokken gefunden wurden.[1])

Zweifellos ist der geschilderte anatomische Befund von wesentlicher Bedeutung für die Vorstellung von den pathologischen Vorgängen des akuten Harnröhrentrippers, er erweitert und korrigiert manche bisher allgemein geltende Anschauungen; andererseits aber muss gerade angesichts der so auffallend raschen Tiefenwanderung der Gonokokken in Erwägung gezogen werden, ob nicht vielleicht die widerstandslosen Gewebe (bei einem nahezu moribunden Individuum) eine ungewöhnliche Entwickelung des gonorrhoischen Prozesses bedingten, worauf Neisser (36) kürzlich aufmerksam gemacht hat. Weitere Befunde werden diese für die Therapie besonders wichtige Frage entscheiden müssen.[2])

Genauer und an grösserem Material studiert sind die pathologischen Veränderungen der Harnröhrenschleimhaut bei der chronischen Gonorrhoe. Kleinzellige Infiltrationen im subepithelialen Bindegewebe mit nachfolgender Schwielenbildung, katarrhalische Desquamation und Umwandlung des Zylinder- in Plattenepithel sind die hauptsächlichen Ergebnisse der diesbezüglichen Untersuchungen, die wir in erster Reihe Neelsen (37) und Finger (38) verdanken. Diese Veränderungen sind wohl meist nur als die Folgezustände der gonorrhoischen Erkrankung zu betrachten und haben in den späteren Stadien ihren infektiösen Charakter

---

[1]) Es ist hierdurch ebenso wie durch ähnliche Befunde von Dinkler (84), Deutschmann (90), v. Crippa (35) und Jadassohn (48), der Beweis erbracht, dass die intracelluläre Einlagerung der Gonokokken nicht blos an der Oberfläche der Schleimhaut geschieht, wie man früher angenommen hatte.

[2]) Auch von Crippa meint, dass die Gonokokken sehr schnell in das subepitheliale Bindegewebe einwandern können; er fand in 2 Fällen in der Ödemflüssigkeit des Präputiums nahe dem Frenulum Gonokokken, die zum Teil intraleukocytär lagen. Wir selbst haben in 4 ähnlichen Fällen die Ödemflüssigkeit frei von Mikroorganismen gefunden.

verloren; so konnte der letzterwähnte Autor bei eingehender Unt
zahlreicher Fälle von Urethritis chronica anterior und posterior
Mal in den obersten Epithellagen der Mukosa und Drüsen Go
nachweisen.

Unter den Komplikationen der Urethralblennorrhoe i
sonders interessant in pathologisch-anatomischer Beziehung die
rhoische Erkrankung der paraurethralen und präp
Gänge zu erwähnen, welche bekanntlich als versprengte Ureth
oder als doppelte Harnröhrenbildung, von Touton (39) auch
drüsen gedeutet werden.[1]) Seitdem durch die oben citierten Arb
Aufmerksamkeit auf diese Gebilde gelenkt worden ist, sind sie
anderen Autoren vielfach beobachtet worden, so erst kürzlich von A
der sie unter 350 Fällen von Gonokokken 9 mal als Komplikation
Die mikroskopische Untersuchung ergibt das Vorhandensein
kokken zwischen den die Gebilde bekleidenden Plattenepithelien;
die Infiltration über die Epithelgrenze hinausreicht, lassen sich
kokken im Bindegewebe nicht nachweisen.[2]) Die praktische B
dieser gonorrhoisch infizierten Gänge als Infektionsquelle für di
ist einleuchtend.

Eine besondere Beachtung verdient die Beteiligung der U
drüsen am gonorrhoischen Prozess. Schon frühzeitig v
Autoren erwähnt haben sie in letzter Zeit als besonders häufige Lo
des gonorrhoischen Virus erhöhte Bedeutung gewonnen. In den
geteilten Finger'schen Sektionsbefunden ist darauf hingewiesen
dass sie bereits in den allerersten Stadien der Erkrankung ungem
liche Mengen von Gonokokken beherbergen. Noch vor Ku
v. Crippa (42) darauf aufmerksam gemacht, dass der Follikelinh
reicher an Tripperkokken ist, als das übrige Urethralsekret, w
praktisch wichtige Konsequenz resultiert bei der Untersuchung
fektiosität einer chronischen Urethritis diese Schlupfwinkel einer b
Prüfung zu unterziehen.

Nimmt die Entzündung des Follikels und des perifollikulären
überhand, so kann es zu periurethralen Infiltraten und Ab
kommen mit Durchbruch nach aussen oder nach der Harnröhr
infiltration oder Kavernitis mit den verhängnisvollen Folgen

---

[1]) Einen Fall von gonorrhoischer Talgdrüsenerkrankung beschrieb jüngst
garten (40); er berichtet Gonokokken in und zwischen den Epithelien ja auch
gewebe mikroskopisch gefunden zu haben.

[2]) Dagegen fand Jadassohn (48) in einem mit einschichtigem Zylind
bekleideten Nebenzweig eines präputialen Ganges vereinzelte Gonokokken im
Umgebung.

hinzugesellen und die anfangs harmlose Komplikation zu einer sehr gefährlichen machen. Die schon frühzeitig aufgeworfene Frage nach der Ätiologie der periurethralen Abscesse ist jetzt in dem Sinne entschieden, dass es sich teils um Mischinfektion, teils um rein gonorrhoische Prozesse handelt.

Während Bockhart (43) in dem Inhalt eines solchen Abscesses Staphylokokken fand, konnte Pellizari (44) über Fälle von periurethraler Vereiterung mit Gonokokken berichten, desgleichen Christiani (45), Welander (46) und nach ihnen zahlreiche andere Autoren.

Viele diesbezügliche Untersuchungen an der Breslauer dermatologischen Klinik haben gleichfalls bald die Anwesenheit der gewöhnlichen Eitererreger bald der Gonokokken (mikroskopisch und durch das Kulturverfahren) konstatieren lassen. Man hat nun die Fälle der letzten Art als den sicheren Beweis dafür angesehen, dass Gonokokken Vereiterung des Bindegewebes hervorrufen können. Indessen muss bemerkt werden, dass es sich in diesen Fällen — worauf Jadassohn (47 und 48) mehrfach hingewiesen hat, — vielleicht doch um Eiteransammlung in drüsigen Gebilden gehandelt haben konnte, welche durch Verstopfung des Ausführungsganges den Eindruck von Bindegewebsvereiterung hervorriefen. Das Vorkommen solcher gonorrhoischer »Pseudoabscesse« hat Jadassohn an Tyson'schen Krypten und an den Ausführungsgängen der Bartholin'schen Drüse durch genaue histologische Untersuchungen nachweisen können. Die Möglichkeit, dass auch bei den sogenannten periurethralen Abscessen ähnliche Verhältnisse vorliegen, ist also nicht von der Hand zu weisen[1]).

Auf eine andere Komplikation der Gonorrhoe, die Entzündung der Cowper'schen Drüse, erübrigt es sich hier einzugehen, da bisher sichere Angaben weder über die pathologisch-anatomischen Veränderungen noch über die Beziehung zum Gonokokkus vorhanden sind.

Hinsichtlich des letzten Punktes stand es bis vor kurzer Zeit ähnlich bei der die Urethralblennorrhoe häufig begleitenden Prostatitis. Die anatomischen Untersuchungen hatten Entzündungen verschiedenen Grades von der einfachen Hyperämie bis zur parenchymatösen Prostatitis mit schliesslicher Abscedierung ergeben. Direkte Beziehungen zum gonorrhoischen Prozess waren nicht nachgewiesen, um so weniger als die zur Untersuchung gelangenden, naturgemäss sehr schweren Fälle von Prostata-Abscess auf Mischinfektion zurückzuführen waren.

---

[1]) Andererseits hat Jadassohn im Sulcus coronarius einen subkutanen Abszess mit Gonokokken beschrieben „ohne irgendwie nachweisbaren Anschluss an vorgebildete Epithel- oder Endothel-bekleidete Gebilde". Wir werden im folgenden noch einige Befunde treffen, welche gleichfalls die Möglichkeit einer Bindegewebsvereiterung beweisen.

Erst der Sektionsbefund von Councilman (33), der in dem erwähnten Falle Gonokokken in den Ausführungsgängen der fand, sowie die Arbeiten von v. Sehlen (49), besonders aber von N und Putzler (50) haben gezeigt, dass es sich bei der Erkra der Vorsteherdrüse um die Fortsetzung des gonorrho Prozesses handeln kann, dass man durch Expression vom aus gonokokkenhaltiges Prostatasekret erhalten kann, eine Thatsa um so beachtenswerter ist, als jene Fälle, in denen die Prostat Schlupfwinkel für das gonorrhoische Virus abgibt, nicht so seh zu sein scheinen. Auffallend ist die von Neisser und Putzler g Beobachtung, dass Prostatitis gonorrhoica in Fällen nachweisbar keine Gonorrhoe ja nicht einmal eine Entzündung der Urethra festzustellen ist, wie dies in analoger Weise auch bei der Epididym weilen sich konstatieren lässt.

Eine ähnliche Bedeutung wie der Prostata kommt auch den bläschen zu, welche zuweilen im Anschluss an eine Urethralblen erkranken. In den letzten Jahren ist dieser Komplikation — freilic vom klinischen Standpunkt aus — grössere Aufmerksamkeit ge worden, so von Fuller (51) und kürzlich von Petersen (52) i Vortrage auf dem dermatologischen Kongress zu Breslau. In der schliessenden Diskussion bemerkte v. Sehlen, dass es ihm gelun im ausgedrückten Inhalt der Samenbläschen Gonokokken zuweisen. Ebenso berichtet Reich (53) über einen Fall von tocystitis gonorrhoica, in welchem er die gonorrhoische Natur diese plikation durch den mikroskopischen und kulturellen Nachweis de kokken im entleerten Eiter feststellen konnte [1]).

Weniger sicheres lässt sich mit Bezug auf den ätiologisc sammenhang der den Harnröhrentripper oft komplizierenden C mit dem gonorrhoischen Virus sagen.

Es ist bekannt, dass wir es in vielen Fällen von soge gonorrhoischen Blasenkatarrh mit einer durch Mischinfektion veru Entzündung zu thun haben, besonders bei alkalischer Reakti ammoniakalischer Zersetzung des Urins. Bumm (3) kam auf

---

[1]) Die Erkenntnis, dass Urethraldrüsen, Prostata und Samenbläschen Sitz rhoischen Prozesses sein können, dass die Gonokokken zuweilen in den tiefere schichten unter Umständen sogar im Bindewebe vorhanden sind, ist naturgemäs grosser klinischer Bedeutung in therapeutischer wie diagnostischer Hinsicht. sich um die Beurteilung der Infektiosität eines Falles von länger dauernder Go müssen wir diese Schlupfwinkel besonders berücksichtigen und die von Neisser mehrfach empfohlenen reizenden Ausspülungen anwenden. um die tiefer sitzenden G der Untersuchung zugänglich zu machen.

seiner Erfahrungen bei der an die Urethritis gonorrhoica des Weibes sich anschliessenden Cystitis zu der Ansicht, dass sie stets auf Mischinfektion zurückzuführen sei, und Du Mesnil (55) behauptet gestützt, auf experimentelle Studien, dass ein Blasenkatarrh mit ammoniakalischer Zersetzung des Harns von Gonokokken nicht verursacht sein kann. Anders steht es freilich mit der im Verlauf der Gonorrhoe auffallend häufig beobachteten Cystitis mit saurer Reaktion des Urins. Gerade die neuesten Kenntnisse der biologischen Eigenschaften der Gonokokken, — das Verhalten zum Plattenepithel, das sehr üppige Wachstum bei saurer Reaktion und bei Zusatz von Urin zum Nährboden — machen die Möglichkeit einer gonorrhoischen Cystitis sehr wahrscheinlich. So hat Barlow (56) 2 Fälle von Blasenkatarrh nach Gonorrhoe beobachtet, wo in dem sauren Urin nach Entleerung mit sterilem Katheter ausschliesslich Gonokokken gefunden wurden, und äussert sich in dem Sinne, dass neben der weit häufigeren durch Mischinfektion (besonders durch Bacterium coli) verursachten Cystitis auch eine rein gonorrhoische anzunehmen sei. Auch Jadassohn (57) gibt an, 2 Fälle beobachtet zu haben, bei denen die Vegetation der Gonokokken auf der Blasenwand ausser allem Zweifel zu stehen schien.

Über die sogenannte gonorrhoische Pyelitis und Pyelonephritis ist sicheres in ätiologischer Beziehung nicht bekannt. Die gonorrhoische Natur dieser Komplikation ist des öfteren behauptet, bisher aber in einwandsfreier Weise noch nicht bewiesen worden.

Ebensowenig ist in diesem Punkte vollständige Klarheit über die Natur der häufigsten Komplikation des Trippers, der Epididymitis geschaffen. Bei der grossen klinischen Bedeutung, welche diese Erkrankung beansprucht, ist es verständlich, dass man sich seit lange bemüht hat, das hier herrschende Dunkel zu lichten und — bei der Erfolglosigkeit dieser Bemühungen — zu mehr oder minder gewagten Hypothesen seine Zuflucht nahm. Es erübrigt sich wohl dieselben hier genauer zu besprechen so die von Eraud und seinen Schülern (58) bis in die jüngste Zeit verteidigte Behauptung, dass der »Orchiococcus urethrae« und seine Stoffwechselprodukte die Erreger der Epididymitis seien, eine Behauptung, für deren Richtigkeit jeder sichere Beweis fehlt. Auch die Annahme, dass stets andere Mikroorganismen insbesondere Eiterkokken die Nebenhodenentzündung hervorrufen, oder die Hypothese von der ätiologischen Bedeutung der Gonokokkentoxine haben wenig Wahrscheinlichkeit für sich. Solange diese und ähnliche hypothetische Vorstellungen sicherer Stützen und Beweise ermangeln, werden wir bei der naheliegendsten und wahrscheinlichsten Annahme bleiben, dass die Epididymitis für gewöhnlich eine blennorrhoische Erkrankung sei, obgleich der bakteriologische Beweis hierfür bisher noch nicht erbracht ist. Wir glauben also, dass der spezifische Entzündungs-

prozess sich von der Urethra posterior durch die Ductus ejaculatorii
Vas deferens nach dem Nebenhoden fortpflanzt ganz analog den
nissen bei den gonorrhoischen Adnexerkrankungen des Weibes, wel
als einen in ätiologischer Hinsicht einheitlichen Prozess kennen[1]). Seh
sind wir imstande, auch klinisch diesen Weg zu verfolgen, und sel
jenigen Fälle, in denen eine Beteiligung des Vas deferens nicht nach
ist, sprechen nicht gegen die Annahme einer direkten Fortleitung
zündung; sie beweisen, wie Finger (59) mit Recht hervorhebt,
Affektion klinisch nicht wahrnehmbar, keineswegs aber, dass sie gar ni
handen ist. Setzt sich die Entzündung des Nebenhodens auch auf die
vaginalis fort, so kommt es zu einer »Hydrocele acuta gonorr
mit Exsudation einer meist serösen Flüssigkeit. In dieser sind
gesehen von den Befunden Erauds — Mikroorganismen nicht ge
worden. Mehrere an der hiesigen Klinik gemachte Punktionen bei
Hydrocele nach Gonorrhoe haben weder mikroskopisch noch dur
Kulturverfahren nach Wertheims Methode die Anwesenheit von
kokken ergeben.

Es würde hier zu weit führen, auf die pathologisch-anato
Veränderungen der Epididymitis einzugehen, zumal ja ihre Bezie
zum Gonokokkus nicht bekannt sind. Dagegen sei kurz der sehr
Ausgang in Hodengangrän erwähnt. Nur wenige sichere Fäl
bisher berichtet worden. Im vergangenen Jahre beschrieb Bogd
eine Abscedierung beider Hoden als Komplikation eines Trippe
Karewski (61) 3 Fälle von Hodengrangrän im Anschluss an Epidi
gonorrhoica, bei welchen im nekrotischen Testis Gonokokken ni
funden werden konnten.

---

Die Lehre von den blennorrhoischen Erkrankunge
Weibes ist in den letzten Jahren durch die Möglichkeit, den spez
Krankheitserreger mikroskopisch und bakteriologisch nachzuweisen,
lich gefördert worden.

Andererseits wieder sind auch unsere Anschauungen über die
logie des gonorrhoischen Prozesses speziell über die Beziehung

[1]) In letzter Zeit haben wir in 3 Fällen von Urethritis chronica das Auftret
akuten Epididymitis zweimal im Anschluss an die Einführung eines Bougies, ein
einem Coitus (ohne Infektion) beobachtet, nachdem trotz sorgfältiger, viele Woc
gesetzter Untersuchungen keine Gonokokken im Sekret gefunden worden waren. Es
lich nicht ausgeschlossen, dass sehr spärlich vorhandene, vielleicht in der Tiefe
Gonokokken der Untersuchung entgangen waren; andererseits aber lassen die Befu
an die Möglichkeit denken, dass in manchen Fällen die Nebenhodenentzündung durc
Mikroorganismen verursacht werden kann.

Gonokokkus zu demselben gerade durch das Studium der Gonorrhoe der weiblichen Genitalien erweitert und geklärt worden.

Bezüglich der Lokalisation des Trippers ist hier erst in der letzten Zeit grössere Übereinstimmung der verschiedenen Forscher erzielt worden. Während man früher die Urethritis blennorrhoica als ein ausserordentlich seltenes Vorkommnis hinstellte, ist durch den mikroskopischen Gonokokkennachweis gerade das Gegenteil bewiesen worden. Nach den an grösserem Material angestellten Untersuchungen von Steinschneider (62), Fabry (63), Welander (64), welche vielfache Bestätigung fanden, ist es zweifellos, dass die Urethra wohl diejenige Stelle ist, welche von der gonorrhoischen Infektion am häufigsten, oft auch zuerst ergriffen wird. Bisweilen bleibt die Harnröhre allein befallen, wie dies auch Finger (65) in 2 Beobachtungen konstatieren konnte. Über die pathologischen Veränderungen der gonorrhoisch erkrankten Urethra sind genauere Untersuchungen nicht gemacht worden. Betont werden muss, dass die akute Entzündungsform gewöhnlich schnell in die chronische übergeht, dass dann die klinischen Symptome schwinden und dennoch ein infektiöser Prozess zurückbleibt, der eben nur durch die mikroskopische Untersuchung entdeckt werden kann.

Besondere Beachtung verdienen die Follikel und Drüsen in der Umgebung des Orificium urethrae, desgleichen die häufig beobachteten Karunkeln, welche nach den Untersuchungen von Neuberger (66) der Sitz der gonorrhoischen Infektion werden können.

Über das Vorkommen einer gonorrhoischen Vaginitis bei der erwachsenen Frau haben sich die Anschauungen mehrfach geändert. Nachdem anfänglich die Vaginalblennorrhoe als eine sehr häufige spezifische Entzündung betrachtet worden war, wurde diese Ansicht von Bumm (3), Neisser (28) und Steinschneider (62) zurückgewiesen und die Anschauung geltend gemacht, dass bei der erwachsenen Frau eine Vaginitis gonorrhoica nicht beobachtet wird. Nach den neuen Untersuchungen von Welander (67) und Bumm (68) scheint es nun zweifellos, dass bei jugendlichen Individuen — besonders wenn die Infektion beim ersten Coitus oder wenigstens in der ersten Zeit des Geschlechtsverkehrs stattfindet — eine wirklich gonorrhoische Entzündung der Vagina vorkommen kann. Nachdem wir wissen, dass die spezifische Vulvo-vaginitis kleiner Mädchen eine ausserordentlich häufige Erkrankung ist, dass das Plattenepithel keine Immunität gegen die Gonokokkeninvasion besitzt, dass vielmehr die Sukkulenz, die intercellulären Räume nach Toutons (69) noch kürzlich ausgesprochener Ansicht das mafsgebende sei, werden wir uns sehr wohl erklären können, dass unter den oben angegebenen Bedingungen eine durch den Gonokokkus bedingte Vaginitis auch bei der Frau vor-

kommen kann. Nach Fritsch (70) sind ausser dem jugendliche
noch Gravidität und vorhergehende Reizung durch das herabfl
Cervikalsekret Faktoren, welche das Auftreten einer wirklichen
rhoischen Scheidenentzündung begünstigen können.

Eine sehr häufige Komplikation der Gonorrhoe des Weibes
Entzündung der Bartholin'schen Drüse. Nachdem Arni
das häufige Vorkommen von Gonokokken im Sekret der erkrankte
zuerst betont hatte, ist dieser Befund vielfach bestätigt worden.
Abscessen der Bartholin'schen Drüsen wurden von manchen Autore
kokken [zuerst von Bonnet (72) im Jahre 1888] nachgewiesen,
Bumm (73) und Gerheim (74) auch andere Mikroorganismen
Seither sind Befunde beider Art oft berichtet worden; auch die Erfa
an der hiesigen Klinik sprechen dafür, dass es sich oft um eine rei
rhoische Erkrankung, zuweilen um Mischinfektion handelt [1]).

Interessante mikroskopishe Befunde über das Verhalten de
kokken zum Gewebe der erkrankten Bartholin'schen Drüse sind
dings von Touton (77), Herbst (78) und Jadassohn (48) n
worden. Die an exstirpierten Drüsen angestellten Untersuchun
gaben, dass nur die Ausführungsgänge von den Mikroorganismen i
waren, während das Drüsenepithel frei von denselben war. Tout
die Gonokokken nur im Pflasterepithel, Jadassohn und Herbst
auch im Zylinderepithel. Das häufige Vorkommen von Pseudoa
bei der Gonorrhoe der Bartholin'schen Drüse hat — wie bereits erw
Jadassohn besonders betont.

Nächst der Urethra ist die häufigste Lokalisation des gonorr
Prozesses die Cervix. In 47 % der untersuchten Fälle konnte
schneider (62) daselbst Gonokokken nachweisen, oft nachdem d
lange aus der Urethra verschwunden waren, zu einer Zeit, in der
Symptome das Fortbestehen einer Erkrankung nicht mehr anc
Wird hier nicht mit Hilfe der mikroskopischen Untersuchung die
gestellt, so übersieht man, dass die Patientin noch ansteckun
ist, es bleibt der gonorrhoische Prozess unbeachtet, dessen Fes
gerade darum so wichtig ist, weil er von hier aus sich weiter v

---

[1]) Dass eine Bartholinitis auch ohne bestehende oder vorausgegangene Gono
treten kann, haben Feleki (75) und Pollaczek (76) festgestellt. Einen gleich
haben wir kürzlich an der Breslauer dermatologischen Klinik bei einer Patienti
bei der eine Gonorrhoe auch anamnestisch nicht nachweisbar war. Dagegen fand
der abscedierten Bartholin'schen Drüse ebenso wie in dem spärlichen Urethrals
zahlreiche meist intracellulär gelagerte Stäbchen.

und so das gefürchtete Krankheitsbild der ascendierenden Gonorrhoe bedingen kann [1]).

Während man früher mehr dazu neigte, die Erkrankung der inneren weiblichen Genitalien auf Mischinfektionen zurückzuführen und nur vereinzelte Mitteilungen über den gelungenen mikroskopischen Nachweis von Gonokokken in dem Eiter der erkrankten Tube gemacht worden waren, gelang es Wertheim durch seine mehrfach erwähnten Untersuchungen in einwandsfreier Weise den Nachweis zu führen, dass die ascendierende Gonorrhoe mit allen ihren Folgen ein ätiologisch einheitlicher Vorgang ist. Mit Hülfe der Reinzüchtung der Gonokokken auf menschlichem Blutserum-Agar stellte er in sieben Fällen von Salpingitis das Vorhandensein lebensfähiger Gonokokken ohne Beimischung anderer Mikroorganismen fest. Wertheim konnte ferner in der Wand der Tube und auf der Peritonealbekleidung derselben und zweimal im Ovarialabscess Gonokokken nachweisen. Kurze Zeit später berichteten Wertheim (79) und Schauta (80) über zwei Fälle von Peritonitis beim Weibe, bei denen der Gonokokken-Nachweis im Exsudat, einmal bei gleichzeitigem Vorhandensein spärlicher Staphylokokken gelang. War somit der unumstössliche Beweis geliefert, dass sämtliche Adnexerkrankungen im Verlaufe der Gonorrhoe rein gonorrhoische Entzündungen sein können, so blieb andererseits die Möglichkeit bestehen, dass auch Mischinfektionen hierbei eine Rolle spielen. Schauta selbst berichtet, dass bei 134 Untersuchungen 15 mal Gonokokken und 9 mal Staphylokokken im Eiter der Tuben und Ovarien gefunden wurden. Auch andere Gynäkologen, welche die Wertheim'schen Befunde von Gonokokken in Tuben-Eierstocksabscessen bestätigen konnten, schreiben einen Teil der Komplikationen der Mischinfektion mit Staphylokokken, Streptokokken und anderen Mikroorganismen zu.

Nachdem wir bisher die gonorrhoischen Erkrankungen der männlichen und weiblichen Sexualorgane, sowie die durch direkte Verbreitung des Tripperprozesses bedingten Komplikationen erörtert haben, kommen wir zur Besprechung der extragenitalen Lokalisation der blennorrhoischen Entzündung, des Mastdarmtrippers, der Conjunctivitis und Stomatitis gonorrhoica. Gerade über diese Affektionen liegen histologische Untersuchungen vor, welche die Lehre von der Pathologie der gonorrhoischen Prozesse wesentlich gefördert haben.

[1]) Es ist also — ebenso wie bei der Gonorrhoe des Mannes — auch bei der gonorrhoischen Erkrankung der weiblichen Genitalien die mikroskopische Sekretuntersuchung unentbehrlich. Dies hat Neisser seit langer Zeit immer wieder nachdrücklich betont und erst kürzlich (25) die gegen die Bedeutung dieser Untersuchungsmethode von Bröse erhobenen Einwände widerlegt.

Die Rektalgonorrhoe hat bisher zweifellos die ihr zuk
Beachtung in der Litteratur nicht gefunden. Einmal stellt die
nicht so sehr seltene Erkrankung eine leicht zu übersehende Lo
des Ansteckungsstoffes dar, andererseits scheint sie oft der Ausga
der chronischen Rektalgeschwüre mit der verhängnisvollen Strikt
zu sein. Die Bedeutung der in Frage stehenden Affektion und
genannten Punktes ist von Neisser (81) mehrfach, zuletzt
II. internationalen Dermatologen-Kongress zu Wien betont worden. U
in den letzten Jahren mitgeteilten Fällen von Analgonorrhoe verdien
Frisch (82) berichtete wegen der histologischen Untersuchung b
Interesse. Er konstatierte stellenweise Verlust des Epithels.
des submukösen Bindegewebes und das reichliche Vorhandensein
weise intracellulär gelagerten Gonokokken in den Lieberkühn'sche
sowie im infiltrierten Bindegewebe bis zur Muscularis heran. D
logisch-anatomische Befund wurde von Neuberger (83) bestätigt,
fünf an der Breslauer dermatologischen Klinik beobachtete Fälle
gonorrhoe berichtete und bei einem derselben Gelegenheit zur histo
Untersuchung hatte, ohne dass es ihm jedoch gelang, Gonoko
Gewebe nachzuweisen.

Auf die zweite hier in Betracht kommende gonorrhoische
die Conjunctivitis blennorrhoica, genauer einzugehen, lie
halb der Grenzen dieses Kapitels. Es sei nur kurz auf zwei Arb
wiesen, die das gonorrhoisch erkrankte Auge zum Gegenstand h
sehr wichtige Beiträge zur Lehre von der blennorrhoischen Er
darstellen. Durch seine eingehenden vortrefflichen Studien an
junctiva des Neugeborenen hatte Bumm als erster die pathologi
tomie der gonorrhoischen Schleimhauterkrankung in ihren vers
Phasen mikroskopisch festgestellt und ein klares Bild von dem A
spezifischen Entzündung entworfen. Obgleich nun — wie oben er
durch die Übertragung der an der Conjunctiva gefundenen Ve
auch auf die anderen Schleimhäute manche Trugschlüsse zu stand
gehören doch die Bumm'schen Untersuchungen auch jetzt noc
wichtigsten über die Histologie des gonorrhoischen Prozesses.

Einen gleichfalls bemerkenswerten Befund erhob Dinkle
zwei wegen perforierender blennorrhoischer Hornhautgeschwüre e
Bulbi. Er konstatierte in dem einen Falle, dass reichliche zum T
celluläre Gonokokken sich nicht nur im Cornealgeschwür, sondern
Irisgewebe vorfanden, dass sie also die Fähigkeit besitzen in da
unter besonders ungünstigen Zirkulationsverhältnissen befindlich
gewebe einzuwandern.

eine besonders seltene Lokalisation der Gonorrhoe, die **Mund-haut Neugeborener**, machte **Rosinski** (85) (1891) aufmerk-sieben Fällen beobachtete er eine mit weissgelblicher, dann gelber Verfärbung einhergehende, schnell abheilende Schleimhaut-ng, in welcher er Gonokokken nachweisen konnte, die in ihrem gischen und tinctoriellen Verhalten charakteristisch waren und gewöhnlichen Nährböden nicht wuchsen. Die Mikroorganismen ch nur in der Epithelschicht, nicht im submukösen Bindegewebe. en Fall von gonorrhoischer Affektion der Oberlippe in Gestalt erpustel beschreibt R. **Leyden** (86) bei einem Neugeborenen, gleichzeitig an einer Conjunctivitis gonorrhoica litt. In dem serös Inhalt der Pustel wurden mikroskopisch Gonokokken gefunden; lt jedoch der zur ganz sicheren Verwertung des Falles notwendige achweis.

e einwandsfreie Beobachtung einer **Rhinitis gonorrhoica** ist cht gemacht worden, obgleich mehrere Fälle von den Autoren in inne gedeutet wurden.

kommen nunmehr zur Besprechung der **metastatischen hoischen Erkrankungen**, welche in den letzten Jahren durch freie Beweise sichergestellt, unsere Anschauungen bezüglich des ler Blennorrhoe sehr erheblich modifiziert haben.

die wichtigste und häufigste dieser Erkrankungen stand die **Ar- gonorrhoica** seit langer Zeit im Vordergrunde des Interesses. inische Beobachtungen war der Zusammenhang zwischen Tripper ımatismus seit lange sichergestellt, besonders durch die oft be-Thatsache, dass bei Exacerbationen des ersteren auch das Gelenk-ch verschlimmerte, dass bei Recidiven der Gonorrhoe oder bei fektionen sich gleichzeitig auch der Rheumatismus wieder ein- Wie man aber diesen Zusammenhang erklären sollte, darüber e Ansichten der Autoren sehr verschieden. Die einen glaubten eflektorisch bewirkte Entzündung, jene schuldigten die Gonokokken er deren Toxine als ätiologisches Moment an, während andere Mischinfektion dachten. Erst durch die Untersuchungen der letzten dank den Fortschritten in der bakteriologischen Diagnostik der ken, grössere Klarheit geschaffen, obgleich noch nicht alle Streit-cher entschieden sind. Jedenfalls wissen wir heute mit absoluter t, dass **der Gonokokkus allein die Arthritis und andere atische Komplikationen verursachen kann**, dass er

nen typischen Fall dieser Art teilte kürzlich **Willmanns** (87) mit. Ein Patient schenraum von 1—2 Jahren viermal an Gonorrhoe und bekam regelmässig in der ne auch einen Gelenkrheumatismus.

durch Vermittlung des Blut- oder Lymphstromes fern von der u
lichen Invasionsstelle seine pathogene Wirkung zu entfalten verma

Nachdem zuerst Petrone (88) und Kammerer (89), dann
andere Autoren in der Punktionsflüssigkeit der Arthritis gonorrh
Vorhandensein von Gonokokken sehr wahrscheinlich gemacht hatt
Deutschmann (90) (1890) im Kniegelenksinhalt bei einer nach K
tivalblennorrhoe aufgetretenen Arthritis Diplokokken, die nach ihr
phologischen und färberischen Verhalten und nach dem Ausblei
Wachstums auf den gewöhnlichen Nährmedien als Gonokokken a
werden konnten. Endlich wurde auch durch das Wertheim'sche
verfahren — also in durchaus einwandfreier Weise — ihre Anw
erwiesen. So konnte Lindemann (91) dieselben auf Serumaga
dings nicht in Reinkulturen) züchten; Hock (92) gelangen in
Reinkulturen aus den Gelenken, in einem Falle bereits am erst
nach der Erkrankung. E. Neisser (93) wies sie im Sprunggel
einem Interphalangealgelenk nach, desgleichen Respighi und B
sowie Bordoni-Uffreduzzi (95), welcher sogar mit der zweite
ration der aus dem Gelenk gezüchteten Diplokokken eine typische G
der männlichen Harnröhre erzeugte.

Während also durch diese positiven Befunde der sichere Be
eine durch Gonokokkenmetastase bedingte Arthritis erbracht ist, s
zahlreiche Fälle berichtet, in denen weder mikroskopisch noch
noch auch durch das Impfexperiment [Jadassohn (48) und Stanzi
Gonokokken oder sonstige Mikroorganismen gefunden wurden.
haben in 2 Fällen von Arthritis gonorrhoica das Gelenkexsudat s
untersucht und keine Gonokokken gefunden. In dem ersten Falle
es sich um eine Entzündung des Fussgelenkes, welches etwa 3
nach Beginn der Schwellung punktiert wurde. In dem serösen
fanden sich wenig Eiterkörperchen, keine Mikroorganismen. Bei
dern Patienten ergab die Punktion des Kniegelenks 6 Tage nach
der Erkrankung etwa 20 cbcm eines trüben serösen Inhalts mit
Flocken. Trotz genauester mikroskopischer und bakteriologische
suchung liessen sich Gonokokken nicht nachweisen. [1])

Diese Fälle von Arthritis mit sterilem Gelenksinhalt haben
schiedenen Hypothesen Anlass gegeben, auf welche hier nicht eing
werden soll. Es sei nur erwähnt, dass die Erklärung, welche als
der Gelenkentzündung die Gonokokkentoxine hinstellt, nicht seh
scheinlich und durch keine überzeugenden Gründe gestützt ist. An

[1]) Es wurde bereits erwähnt, dass ein Nährboden, welcher aus einem T
Punktionsflüssigkeit mit 2 Teilen Agar bereitet wurde, sich als sehr geeignet fü
tivierung von Gonokokken erwies.

en ist wohl die Annahme, dass auch diese Arthritiden durch die
ıen Mikroorganismen hervorgerufen sind, und dass die Krankheits-
icht gefunden werden, sei es, dass sie ursprünglich in dem Gelenks-
rhanden wegen der so spät erfolgten Punktion nicht mehr nach-
sind, sei es, dass sie nur in der Synovialis wuchernd den
ichen Reiz für den Exsudationsprozess abgeben, ohne selbst an die
ne zu gelangen und erst bei stärkeren Entzündungsvorgängen in
nkflüssigkeit geraten. Für die letzterwähnte von Jadassohn (97)
lte Hypothese spricht in der That die Beobachtung Sterns (98),
bei der zweiten Punktion, als die Flüssigkeit eitrig wurde, Gono-
fand, und der auffallend häufig konstatierte negative Befund bei
Exsudat.

ıge bevor man die Natur der durch Gonokokkenmetastasen be-
Arthritiden kannte, wusste man, dass ein Teil der im Gefolge
norrhoe auftretenden Gelenkserkrankungen durch
wöhnlichen Eitererreger verursacht wird. Sie unter-
sich auch klinisch von den rein gonorrhoischen durch den schwe-
erlauf und das häufige Hinzutreten sonstiger pyämischer Er-
gen. Man nimmt in diesen Fällen an, dass in die durch den
ischen Prozess vorbereitete Schleimhaut Eitererreger eindringen
ın die metastatische Komplikation verursachen. Endlich besteht
e Möglichkeit, dass in das von Gonokokken invadierte Gelenk
ie anderen Mikroorganismen gelangen und eine sekundäre Infektion
ı. Der Beweis für ein derartiges Vorkommen wurde kürzlich von
, Ghon und Schlagenhaufer (16) erbracht durch die Beob-
folgenden Falles. Im Anschluss an eine Conjunctivitis blennor-
ei einem 6 Tage alten Kinde entstehen Arthritiden, in denen Gono-
nachgewiesen werden. Es gelangen Streptokokken ins Blut, und
Kniegelenksinhalt, welcher bei der ersten Punktion nur Gonokokken
werden auch die anderen Mikroorganismen vorgefunden.

s dem Sektionsbefund dieses sehr lehrreichen Falles sei noch kurz
tigste angeführt, weil es einen wertvollen Beitrag zur pathologischen
e der gonorrhoischen Gelenksentzündung liefert. Es wurde im
Kiefergelenk eine Perichondritis konstatiert, welche auf Grund
roskopischen und bakteriologischen Befundes als reine Gonokokken-
e aufgefasst werden musste. Die histologische Untersuchung der
apsel des erkrankten Kniegelenks ergab 2 Schichten, eine innere
aus fibrinähnlicher Substanz bestehende und eine äussere, ein
vaskularisiertes Granulationsgewebe darstellend. Es fanden sich
s reichlich in der amorphen Zone viele teilweise in
cyten gelagerte Gonokokken, nur sehr spärliche Strepto-

kokken. Ganz ähnlich war der Befund bei einem periarti
Abscess, dessen Wand die gleichen Schichten mit reichlichen
lären Gonokokken darbot.

In dem bereits mehrfach zitierten Falle von Councilman (
sich gleichfalls eine Schilderung der pathologischen Veränderu
gonorrhoischen Kniegelenksentzündung. Die Gelenkkapsel zeig
Oberfläche eine eitrig infiltrierte Zone, der sich ein Granulationsge
eigentümlich schleimig entarteten Zellen anschloss. In den obersten
zeigten sich intracelluläre, nach Gram entfärbbare Diplokokken
trotz des fehlenden Kulturnachweises Councilman als Gonokok
sehen geneigt ist.

Viel seltner als die Gelenkserkrankungen treten die Sehnens
und Schleimbeutelentzündungen als Komplikation des Tri
Seit längerer Zeit von einzelnen französischen Autoren erwähnt, fand
in den letzten Jahren wieder grössere Beachtung. Feleki (99), Jacq
Rona (101) und Nobl (102) haben diesbezügliche, klinisch genau
tete Fälle publiziert, welche die besonders häufige Beteiligung
Sehnenscheiden wie des Musculus extensor digitorum communis,
pollicis longus und der Achillessehne darthun und über den ätio
Zusammenhang mit der Gonorrhoe keine Zweifel zulassen. Nat
hat man auch hier versucht in gleicher Weise wie bei der Arthri
Entzündungsprodukten den Gonokokkus nachzuweisen. Tolle
Macaigne (103) fanden in einem Falle von Tendovaginitis go
des Vorderarms Diplokokken, bei denen es sich mit grosser Wa
lichkeit um Gonokokken handelte. Von grösserer Bedeutung
Frage ist die Mitteilung von Jacoby (104). Nachdem er in ei
von wiederholter gonorrhoischer Infektion jedesmaliges Auftre
Achillodynie und bei einem zweiten mit Gonorrhoe behafteten
eine auffallende Coincidenz der Harnröhrenentzündung mit eine
kung der Achillessehnenscheide beobachtet hatte, kommt er zu den
dass die von Albert beschriebene Achillodynie eine
hoische Erkrankung sei. In einem dritten Fall von Tend
des M. tibialis posticus gelang es ihm in dem eitrigen Inhalt
Diplokokken nachzuweisen, die in morphologischer und tinktori
sicht sowohl als durch den negativen Ausfall der Züchtung auf
Gonokokken glichen. Es ist demnach Jacoby wohl beizustimm
er es als fast sicher hinstellt, dass die Tendovaginitis gono
eine echte Metastase der Gonorrhoe darstellt und ledigl
Gonokokken-Invasion hervorgerufen werden kann.

Zu denjenigen Komplikationen der Blennorrhoe, bei d
Sicherheit der ätiologische Zusammenhang mit dem spezifisch

ist, gehört neuerdings auch die Pleuritis. In seiner be-
n erwähnten Arbeit berichtet Bordoni-Uffreduzzi (95) über
ll von Urethralblennorrhoe bei einem 11jährigen Mädchen, welche
thritis und doppelseitige Pleuritis kompliziert war. In dem Exudat
von Dr. Mazza sowohl mikroskopisch als auch durch Kultivierung
m Wertheim'schen Verfahren charakteristische Gonokokken
esen. Auch Chiaiso und Isnardi (105) geben an, in dem
hen Exsudat, welches bei einem 10jährigen Mädchen nach einer
ischen Infektion aufgetreten war, Gonokokken gefunden zu haben.
liesslich muss hier noch ein von Horwitz (106) aus Langs Ab-
ürzlich beschriebener Fall erwähnt werden, in dem es sich um eine
eilich einzig dastehende Gonokokkenmetastase handelt. Bei einem
ritis gonorrhoica leidenden Manne trat am Handrücken entsprechend
e des Mittelfingers (an der Stelle einer alten Narbe) ein Infiltrat
er fluktuierende Partie auf. Nachdem in der Punktionsflüssigkeit
kroorganismen gefunden worden waren, zeigten sich in dem durch
und Auslöffelung entleerten Eiter Gonokokken, deren Identität
ch das Kulturverfahren von Prof. Paltauf festgestellt wurde.
die ursprüngliche Annahme eines Zusammenhanges mit einer
heide von Lang später zurückgewiesen wurde, scheint dies der
nere Fall zu sein, wo durch eine reine Gonokokken-
ise ein subkutaner Abscess erzeugt wurde, da ja der von
07) 1887 mitgeteilte Fall von Hautabscessen am Kniegelenk wegen
len Kulturnachweises nicht einwandsfrei ist. Welche Faktoren
ch unseren bisherigen Erfahrungen und experimentellen Versuchen[1])
nliche Vorkommnis ermöglichten, dafür fehlen uns bisher sichere
unkte.

ser den bisher erwähnten Komplikationen der Gonorrhoe, bei
durch mafsgebende Untersuchungen die rein gonorrhoische Natur
ist, kennen wir noch eine grosse Anzahl von Erkrankungen, für
e gleiche Annahme naheliegt. Nachdem wir unsere Anschauungen
biologischen Eigenschaften der Gonokokken in der oben ge-
en Weise erweitert haben, müssen wir die Möglichkeit mancher
omplikationen zugeben. So lange jedoch der ätiologische Zu-
ang nicht (durch bakteriologische Untersuchung) zweifellos erbracht
n diese Erkrankungen — seit lange als gonorrhoische bezeichnet —
r klinische Bedeutung und können hier nur kurz erwähnt werden.

---

ıbkutane Injektionen von gonorrhoischem Eiter und Gonokokkenaufschwemmungen
n (3) bezw. Steinschneider (10) sind reaktionslos verlaufen; Wertheim (4)
ber eine erysipelatöse Entzündung, jedoch ohne Eiterbildung.

Besonders häufig ist in der letzten Zeit die wichtige Fra
Endocarditis gonorrhoica Gegenstand der Erörterung gewesen
eine Erkrankung des Herzens zuweilen im Laufe der Gonorrhoe, bes
der mit Arthritis complizierten auftrat, hatte oft die klinische Beoba
festgestellt; indessen war man geneigt, diese Affektion mehr als die
der allgemeinen septischen Infektion, bedingt durch gewöhnliche
erreger zu betrachten. Naturgemäss boten auch gerade jene schwere
das Material zur pathologischen Untersuchung und so bestätigten die Se
befunde von Weichselbaum (108), Ely (109), His (110) und a
die Annahme, dass es sich nicht mehr um einen rein gonorrh
Prozess handelte. Andererseits aber kamen auch Fälle von Herzk
kation von gutartigerem Charakter zur Beobachtung, bei welch
Möglichkeit einer Gonokokkenmetastase als Ursache der Herzerkra
diskutiert wurde. Bei den jüngst mitgeteilten Sektionsbefunden von Co
man (33) und Leyden (111) scheint in der That auch die anato
Untersuchung diese Annahme zu stützen. In dem Falle Council
fanden sich in dem mit nekrotischen Herden und eitrigen Infiltraten
setzten Myokard Diplokokken, die nach den mikroskopischen Kriter
Gonokokken angesehen wurden. Bei dem Leyden'schen Kranken
sich im Anschluss an eine chronische Gonorrhoe, Epididymitis und A
eine Endokartitis entwickelt, welche zum Exitus letalis führte. I
Klappenauflagerungen fanden sich zum Teil intracelluläre Diplok
welche morphologisch sowie mit Bezug auf die Gram'sche Färbung du
den Gonokokken glichen. Aus dem Blut des linken Ventrikels an
Kulturen gingen nicht an. Nach alledem ist in der That die An
dass es sich wirklich um Gonokokken handelte, sehr naheliegen
nicht ganz einwandsfrei bewiesen. Die Kriterien würden wohl zur s
Diagnose genügt haben, wenn es sich um Mikroorganismen der Ha
gehandelt hätte, wo wir nach sorgfältigen Studien wissen, dass
nannten Eigenschaften einer anderen dort vorkommenden Bakterienar
zukommen. Anders verhält es sich freilich, wenn die fraglichen
kokken an anderen Stellen gefunden werden; hier könnten seh
andere Kokken, welche die oben angeführten Eigenschaften gle
besitzen, vorhanden sein, so dass dann nur das Kulturverfahr
Differentialdiagnose endgültig sichert.

Was die Komplikationen seitens des Nervensytems
so ist die Entzündung einzelner Nervenstämme insbesond
Nervus ischiadicus, auch mehrerer Nerven nach Art einer multiplen N
im Anschluss an eine Gonorrhoe beobachtet werden. Derartige
sind u. a. von Engel-Reimers (112) publiziert, der eine de

nz zwischen dem Verlauf der Harnröhrenentzündung und der
fektion konstatieren konnte.

ı den zahlreichen Mitteilungen über Beteiligung der Gehirnhäute
Rückenmarks sei nur diejenige von Leyden (113) hervorgehoben,
ı Fall von gonorrhoischer Myelitis mit Sektionsbefund be-
Obgleich in dem erkrankten Lendenmark Gonokokken nicht ge-
vurden, ist der Autor doch der Ansicht, dass es sich um eine rein
sche Komplikation handelt. Kasuistische Beiträge zu diesem
sind in der neueren Litteratur sehr reichlich geliefert worden so
rdufi (114), Trapeznikoff (115) und Barrié (116) ohne jedoch
ogischen Zusammenhang mit der gonorrhoischen Infektion aufzu-

f die Entzündungen der Augen, die im Verlauf einer
oe — natürlich ohne direkte Übertragung des Virus — namentlich
ızeitiger Arthritis auftreten, ist besonders von französichen Autoren
ıerksamkeit gelenkt worden (Conjonctivite arthritique); am häufigsten
lerseitige Konjunktivitis, seltener Iritis serosa und Iridochoroiditis
n der ersteren Erkrankung wurden im letzten Jahre an der hiesigen
wei ausgesprochene Fälle beobachtet bei gonorrhoisch infizierten
ı, von denen der eine an Arthritis blennorrhoica litt.

ter den »blennorrhagischen Exanthemen«, über deren
ng die verschiedensten Hypothesen aufgestellt wurden, sind be-
wert eine von Finger (117) beobachtete Purpura rheumatica,
iniforme Erytheme von Perrin (118) beschrieben, sowie
s Fälle von gonorrhoischer Peliosis (120).

ıliesslich sei noch erwähnt, dass einzelne Autoren in der Annahme,
n Auftreten gonorrhoischer Metastasen die Gonokokken im Blute
nüssten, diesbezügliche Untersuchungen anstellten und über positive
berichteten. Indessen bedürfen diese Mitteilungen noch weiterer
ıng, um so mehr als Trapeznikoff (121) berichtet in 32 Fällen
ıorrhoe mit den verschiedensten Komplikationen niemals Gono-
im Blute gefunden zu haben.

---

3.

# Spaltpilze bei Erysipel und Gelenkrheumatism

Von

**Eug. Fraenkel,** Hamburg.

---

## Erysipel.

Die exakte Begründung der Lehre von der mykotischen Na
Erysipel verdanken wir Fehleisen, welcher in seiner bekannter
graphie (Die Ätiologie des Erysipels, Berlin 1883), gestützt auf di
suchung von 13 Erysipelfällen mitteilte, dass es mittelst der Koc
Untersuchungsmethoden gelungen sei, in allen diesen Fällen ei
stimmten kettenförmigen Kokkus nachzuweisen, der morphologis
biologisch bestimmte Charakteristika darbietet, der auf den Tie
speziell das Kaninchen, übertragen, bei den Versuchstieren ein
menschlichen Erysipel analogen Krankheitsprozess hervorbringt
bei seiner Einimpfung auf den Menschen, die von Fehleisen be
schiedenen Personen in therapeutischer Absicht zur Behandlung bö
Neubildungen vorgenommen worden war, typisches Erysipel ve
Fehleisen stellte weiter fest, dass die Inkulationsdauer zwischen
61 Stunden schwankte und macht am Schluss seiner Abhandlung
Angaben über das Verhalten der von ihm gefundenen Strept
einigen Antisepticis gegenüber. Während nun Fehleisen den na
benannten Kettenkokkus für einen nur dem Erysipel zukommend
specifischen Mikroorganismus hielt, wurde von anderen Autoren
mit dem von Fr. Rosenbach als Streptococcus pyogenes beze
Mikroben identifiziert und noch bis in die jüngste Zeit hinein sin
reiche Arbeiten erschienen, von denen die einen Differenzen zwisc
beiden in Rede stehenden Bakterienarten feststellen zu können g
während die anderen für die Identität derselben plaidierten.

glaubte Hajek (über das Verhalten des Erysipels zur Phlegmone; bericht der K. K. Gesellschaft der Ärzte in Wien, 5. Nov. 1886 selbe: über das ätiologische Verhältnis des Erysipels zur Phleg- med. Jahrbücher, 1887 S. 327) tierexperimentelle Unterschiede beiden Kokkenarten nachgewiesen zu haben, derart dass bei Infektionsmodus das eine Mal progrediente Entzündungen ohne, ere Mal mit Schwellung zustande kämen. Morphologisch und war Hajek ausser stande beide Kokkenarten auseinander zu halten, sollten in Bezug auf das Verhalten der Kokken im Gewebe en obwalten, indem die Erysipelkokken, hauptsächlich an Lymph- gebunden, nur ausnahmsweise frei im Gewebe liegen, während enen Kokken das kutane und subkutane Gewebe durchsetzten.

Hoffa (Nachweis des Erysipelkokkus in einer bei Erysipelas entstehenden eiterigen Kniegelenksentzündung; Fortschritte der 1886, S. 77) wies bei einer im Verlauf eines Erysipelas migrans enen Kniegelenksentzündung im eiterigen Gelenkexsudat Strepto- nach, welche er, hauptsächlich auch mit Rücksicht auf das Er- er Tierversuche mit dem Fehleisen'schen Streptokokkus identi- Danach glaubt er zwar, dass der Erysipelkokkus Eiterung zu vermag, hält ihn aber übrigens mit dem Streptococcus pyogenes identisch.

einer wenigstens teilweise mit der Hoffa'schen übereinstimmen- chauung gelangt Biondi (der Streptokokkus von Fehleisen bei Erysipel; la riforma mediç. 1886, No. 3; Refer. in deutsch. med. chr. No. 8 1887, S. 132), welcher gelegentlich von Untersuchungen Gehalt des Speichels gesunder und kranker Menschen, in dem ichel Streptokokken auffand und züchtete, die morphologisch und mit aus den verschiedensten Eiterherden gewonnenen Strepto- lie weitgehendste Übereinstimmung zeigten. Die tierexperimentell bertragung dieser Kettenkokken gewonnenen Resultate waren sehr d und nur insofern herrschte Übereinstimmung, als Biondi auch aus Eiterungsprozessen gezüchteten Streptokokken Erysipel zu vermochte. Er glaubte danach, dass der Streptoc. erysipel. rysipel auch mit Eiterbildung einhergehende Affektionen hervor- imstande wäre.

n Noorden (über Streptokokken im Blute bei Erysipel; Münch. med. chr. 1887, No. 3) geht ausführlich auf die Erörterung der Frage von ntität bezw. Verschiedenheit des Streptococcus erysipelat. und n, ohne indess zu einer endgiltigen Entscheidnng zu gelangen. t nur, dass in dem konkreten, den Ausgangspunkt für seine Mit- bildenden Fall von tödlich verlaufenem Gesichtserysipel, mit

Anwesenheit von Streptokokken im Blut und Eiter einer ent
Sehnenscheide, doch der Erysipelkokkus hier auch die Allgemein
veranlasst habe, indem er ausnahmsweise in die Blutbahn eingedru

Über eine der von Noorden'schen in gewissem Sinne
Beobachtung berichtet Guiseppe Guarneri (Contribuzione al
dello streptococco dell' eresipela; archivio per le science medic
XI, p. 159) der in einem letal verlaufenen Falle von Gesichtser
inneren Organen Kettenkokken fand, für deren Identität mit dem
kokkus er eintritt. Übertragungsversuche der von ihm gezüchteten
erzeugten je nach der Art der vorgenommenen Überimpfung l
sipelatöse Prozesse — bei subkutaner Einverleibung — bald den
Versuchstiere unter septischen Erscheinungen — bei Import der
in die Blutbahn.

Die Vermutung, dass es im wesentlichen die Verschieden
Infektionsmodus, nicht die Differenz der Krankheitserreger, d
Kettenkokken ist, welche in dem einen Fall Erysipel, in dem
einen phlegmonösen Prozess erzeugt, hatte P. Baumgarten
reichen Fussnoten zu Referaten über Erysipelarbeiten in den
herausgegebenen »Jahresberichten«, später in seinem ausgezeichnet
buch der pathologischen Mykologie ausgesprochen und eine that
Unterstützung für diese Auffassung gewährten Untersuchung
Meierowitsch (zur Atiologie des Erysipels; Refer. im Zentr
Bakteriol., III., S. 592), welcher 33 Fälle von Erysipel bakte
untersuchte und die morphologischen, kulturellen, sowie tierpa
Eigenschaften der dabei gewonnenen Kettenkokken prüfte. Er
dabei zu dem Resultat, dass der Versuchsausfall bedingt war d
Art der Applikation der Reinkultur. Bei kutaner Impfung w
den Versuchstieren (Kaninchen) Erysipel, bei subkutaner oder noch
Einverleibung Eiterung verursacht, andererseits war es möglic
Kulturen des Streptococcus pyogenes bei einzelnen Kaninchen
Erysipel zu erzeugen.

Zu ganz gleichen Ergebnissen führten die Untersuchungen
renten Eug. Fraenkel (zur Lehre von der Identität des Strep
pyogenes und erysipelatal.; Zentralbl. für Bakteriologie 1889, VI,
welcher nur den umgekehrten Weg einschlug wie Meierowitsc
er als Ausgangsmaterial solche Erkrankungen wählte, bei denen
töse Prozesse ausgeschlossen waren. Fraenkel gewann seine
kokkenkulturen aus eiterigen Peritonealexsudaten und erzeugte
gezüchteten Kokken am Kaninchenohr typische erysipelatöse
dungen, bei Übertragung auf die Hornhaut oder ins Au
von Kaninchen rein eiterige Prozesse, bei intraperitonealen Einsp

oder fibrinös-eiterige Entzündungen, nach subkutaner Applikation
nfiltrationen. Er tritt deshalb für die Identität beider Kokken-
und glaubt, dass die Verschiedenheit der Reaktion des Organis-
den Krankheitserreger auf Differenzen im Modus und in der
t der Infektion, vielleicht auch der Menge des eindringenden
d die Disposition des einzelnen Individuums zurückzuführen sei.
einem späteren Beitrag zu derselben Frage tritt Referent erneut
Nichtspezifität des Erysipelkokkus ein (Verhandlungen des ärzt-
eins zu Hamburg; Sepr.-Abdr. d. Deutsch. med. Wochenschr. 1891,
Fraenkel führt dabei 1. solche klinische Beobachtungen
denen im Verlauf eines Erysipel Abscesse auftreten, aus deren
mit den Erysipelkokken in jeder Beziehung identische Kokken
assen, zitiert andererseits einen Fall, wo ein Gesichtserysipel auf
mit dem Eiter eines bei der betreffenden Patientin bestehenden
m an der Nagelphalanx des linken Mittelfingers zurückgeführt
konnte Er stützt sich 2. weiter auf anatomische Erfahr-
wo, wie in einem von ihm obduzierten Fall, neben einem das
esicht betreffenden Erysipel eiterige Schmelzung des Unterhaut-
des Augenlides, purulentes Ödem und alle Übergänge von diesem
gen Durchtränkung des inter- und intramuskulären Gewebes am
owie des mediastinalen Fettgewebes bestanden und in allen
n Partieen der gleiche Streptokokkus nachgewiesen wurde. End-
iert er über neuere, im Sinne der früheren Tierversuche ausge-
Tierexperimente mit Streptokokkenkulturen und betont nur,
Empfindlichkeit einzelner Tiere innerhalb einer Tierspezies eine
gs gleiche ist, wodurch auch Verschiedenheiten in dem Aus-
Experimente bedingt sein können. Referent verleiht so der
ng von der Identität des Erysipel-Streptokokkus mit dem Strepto-
ogenes eine weitere Stütze.

en die vorstehende, von einer Anzahl von Autoren geteilte, Auf-
bestätigenden Beitrag liefert M. Kirchner (zur Lehre von der
des Streptococcus pyogenes und Streptococcus erysipelat.; Zentral-
Bakteriol. 1892, XI, No. 24, S. 749). Hier entwickelte sich bei
Follikular-Angina erkrankten Soldaten, bei dem die bakterio-
Untersuchung der Mandelfläche die Anwesenheit von Strepto-
rgeben hatte, ein am Nasenrücken beginnendes, allmählich auf
und behaarten Kopf fortschreitendes Erysipel. Kirchner nimmt
ein Mikroorganismus in den Mandeln die Eiterung und in der
spezifische erysipelatöse Entzündung erregt hat.[1])

---

ähnlichem Sinne ist eine Mitteilung von Luc (ein Fall von Empyem der High-
durch Erysipel-Streptokokkus verursacht; deutsch. med. Wochenschr. 1892 No. 8,)

Zu von den bisherigen gänzlich abweichenden Resultate
Max Jordan (die Ätiologie des Erysipel, Bruns Beiträge zur
Chirugie VII, Heft 3, S. 671 und Archiv f. klin. Chir. XLI
indem er bei 2 Fällen von Erysipel nur den Staph. pyog. flav.
Er glaubt deshalb, dass die Ätiologie des Erysipel keine einhe
und dass, wenngleich die Mehrzahl der Fälle auf die Gege
Streptococcus pyogenes zurückzuführen ist, in manchen Fällen
gelbe Eiterkokkus für die Entstehung des Erysipel verantwo
macht werden muss. Jordan glaubt, dass der Übertritt der
reger in die allgemeine Zirkulation die Regel bilde und dass da
mit dem Bestehen einer gleichzeitigen Mischinfektion, die Erkra
fernterer Organe in Verbindung gebracht werden müsse.

Während, wie aus der vorstehenden Übersicht hervorgeht, e
Teil von Autoren, die sich mit der Frage beschäftigt haben,
klinischer Erfahrungen, anatomischer Befunde und tierexperime
gebnisse für die Identität des Streptococcus erysipelat. und
eintritt, fehlt es doch auch nicht an Arbeiten, welche den entgege
Standpunkt vertreten.

Als eine solche ist eine Untersuchung von Mme N. O.
Schoumoff (recherches sur les streptoc. pathogenès; archives d
biologiques publiés par l'Instit. Impérial de Médec. expérim. à
bourg, 1892, Bd. I, p. 265) anzusehen. Die Verfasserin hält si
rechtigt, für eine Differenz der beiden Kokkenarten zu plaidieren,
Stoffwechselprodukte verschieden seien. Während nämlich der Str
pyogenes in verschiedenen Zuckerlösungen optisch inaktive M
deren Menge von verschiedenen Versuchsbedingungen abhäng
soll der Erysipel-Streptokokkus in den gleichen Nährböden opti
Milchsäure bilden. Andere als diese Unterschiede hat die Ver
zwischen beiden Kokkenarten nicht herauszufinden vermocht.
garten äussert sich in einer sehr lesenswerten, durch scharfsi
duktionen ausgezeichneten Fussnote zu dem von Roloff
Referat über die Arbeit der Frau Sieber dahin, dass, zumal
eigenen Ausführungen der Verfasserin, auch die Erysipel-Stre
zuweilen inaktive Milchsäure produzieren, dieses Unterscheidung
nicht als durchgreifend anerkannt werden könne und dass wah
ein und derselbe Kettenkokkus, »wie er je nach Umständen die
logischer Hinsicht verschiedenen Prozesse des Erysipel eine

zu verwerten. Die Eiterung in der genannten Höhle war im Anschluss an e
erysipel entstanden. Der entleerte Eiter enthielt ausschliesslich Streptokokken.
nach der Entfernung des Eiters aus der operativ eröffneten Highmorshöhle
Gesichtserysipel auf

g andererseits hervorruft, so auch in biochemischer Richtung sich
erschieden äussert.«
n gleichfalls auf biochemischer Basis beruhendes Kriterium glaubte
ane (über die Bedingungen, unter welchen der Streptococcus pyo-
ie Nährgelatine verflüssigt; Zentralbl. f. Bakteriol. XVI, S. 272)
Streptococcus erysipelat gefunden zu haben. Nach Pane ver-
nämlich der Streptococcus pyogenes. die nach einer bestimmten
ift bereitete (14 % Gelatine enthaltende) und bei 28 ° C. konser-
Gelatine, während der Erysipel-Streptokokkus diese Gelatine fest
Die Verflüssigung in mit Pyogenes beschickten Röhrchen schreitet
en nach unten fort und kann schon 24 Stunden nach erfolgter
ung, ja sogar noch früher beginnen. Wichtig ist die Innehaltung
nperatur von 28 ° C., bei 24 ° ist die Einschmelzung nicht konstant,
lb dieser Temperaturgrenze bleibt sie aus. (Zwekcs Herstellung der
sei bemerkt, dass dieselbe durch in Natronlauge gekochte Watte
druckapparat filtriert, darauf in Wasserdampf 5—6 Minuten sterili-
rd.)
einer jüngst erschienenen Arbeit tritt Joh. Petruschky (Unter-
über Infektion mit pyogenen Kokken; Zeitschr. f. Hygienie etc.
3, S. 413) auf Grund klinischer, bakteriologisch kontrollierter Be
ngen für die Identität beider Bakterienarten ein. Er zitiert dabei Fälle
vom Referenten (cf. oben) mitgeteilten und zwar 1. solche Be-
ngen, wo sich im Anschluss an Eiterungsprozesse (Mastitis; ulcerierte
am linken Fuss, Hautnekrose mit umgebendem Ödem) typisches
entwickelte und bei denen die bakteriologische Prüfung stets die
Streptokokken ergab, 2. eine andere Gruppe von Erkrankungen,
en es im Anschluss an typisches Erysipel zur Bildung subkutaner
gen kam. Auf die Zusammengehörigkeit der verschiedenen Strepto-
Infektionen weist nach Petruschky auch die bei diesen Er-
ngen angeblich eigenartige Fieberkurve, im Institut für Infektions-
iten als »Streptokokken-Kurve« bezeichnete grosszackige Kurve
rakterisiert durch tiefe Morgen-Remissionen und hohe Abend- oder
ttags-Elevationen.

## Gelenkrheumatismus.

denjenigen Infektionskrankheiten, deren Ätiologie noch bis in
este Zeit hinein als eine keineswegs aufgeklärte bezeichnet werden
gehört der Gelenkrheumatismus. Es liegen auch nur vereinzelte
n vor, welche über bakteriologische Befunde bei dieser Erkrankung
ng machen. Einer der ersten Autoren, dem wir darauf bezügliche
a verdanken, ist der jüngst verstorbene P. Guttmann (zur

Ätioliogie des akuten Gelenkrheumatismus und seiner Komplika
deutsch. med. Wochenschr., No. 46, S. 809). Derselbe fand bei ein
exsudativer Pericarditis, Nieren- und Muskelabscessen komplizierten sc
akuten Gelenkrheumatismus p. m., sowohl in den Ergüssen als
Herzbeutelflüssigkeit und dem Abszesseiter, den Staphyloc. pyog
Freilich verwahrt sich Guttmann dagegen, nun in diesem Mikro
Noxe für alle Fälle von Gelenkrheumatismus erblicken zu
Leyden wies in der an den Guttmann'schen Vortrag sich ansch
den Diskussion darauf hin, dass es sich seines Erachtens in Fäll
dem von Guttmann berichteten, nicht um reine Fälle von Gele
matismus handle. Bezüglich der von anderen und von ihm sel
dieser Erkrankung erhobenen negativen Befunde halte er es in Ü
stimmung mit Guttmann für denkbar, dass die Krankheitserrege
in die Gelenkexsudate überzugehen brauchen.

Zu dieser Auffassung bekennt sich in einer neuerdings erschi
Arbeit auch H. Sahli (zur Ätiologie des akuten Gelenkrheuma
Corresp. f. Schweizer Ärzte 1892; XXII). Er exemplifiziert dabei
Freisein der Gelenkexsudate bei tuberkulösen Gelenkerkrankungen v
Krankheitserregern, eine Behauptung, die Referent nach eigenen B
tungen nicht zu bestätigen vermag. Sahli hat bei einem lok
laufenen Fall sowohl die Membranen der ergriffenen Gelenke, al
die organisch veränderten Abschnitte des Herzens (Pericarditis, E
ditis multiplex) untersucht und dabei einen Mikroorganismus nachge
der von ihm mit dem Staphyloc. pyog. citreus identifiziert wird. Der V
hält es für am wahrscheinlichsten, dass der akute Gelenkrheuma
zu den Staphylokokken-Krankheiten zu rechnen sei, veranlasst e
durch die gewöhnlichen, nur abgeschwächten Eiterkokken, welc
Fähigkeit, Eiter zu erzeugen, verlustig gegangen seien oder du
den gewöhnlichen zwar morphologisch identische, aber doch
Wesen nach von ihnen verschiedene Kokken. Es wird jedenfall
eingehender Untersuchungen bedürfen, ehe sich die von Sahli
sprochene Anschauung Anspruch auf allgemeine Anerkennung ve
haben wird.

Über einen mit dem echten Gelenkrheumatismus nur seinen ä
Erscheinungen nach ähnlichen Fall berichtet Netter (un cas de
rhumatisme infectieux à streptocoques; la Semaine médic. 1892,
p. 48). Ein seit 15 Jahren an einer Mittelohreiterung leidendes
gesundes Individuum erkrankt plötzlich unter dem klinischen Bil
akuten Gelenkrheumatismus, der letal endet. Bei der Sektion v
den eiterigen Gelenkergüssen Streptococcus pyogenes in Reinkultu
gewiesen und die weiteren Untersuchungen des Verfassers mac

ahrscheinlich, dass die Invasion von dem Mittelohr aus statt-
hat.

en experimentellen Beitrag zur Lehre von der eiterigen Polyarthritis
nz (experimentelle bazilläre Polyarthritis suppurativa; Zentralbl.
riologie 1893, XIV, S. 269). Aus dem Eiter eines im Anschluss
Mittelohreiterung entstandenen Hirnabscesses, der von Kocher
eröffnet wurde, kultivierte Lanz einen Bazillus, der bei intra-
Einverleibung ein Kaninchen 23 Tage p. infekt. tötete, nachdem
bei Lebzeiten schwere Krankheitserscheinungen dargeboten hatte.
ion ergab eiterige Entzündung beider Hüft-, Sternoklavicular-,
und Ellenbogengelenke. Aus dem Gelenkeiter wurde der ver-
azillus wieder gezüchtet. Der Bazillus wird von Lanz zum
ed von dem ihm ähnlichen Bacill. pyog. foetid. Passet als Bacill.
tid. liquefac. bezeichnet, weil er im Gegensatz zum ersteren die
lebhaft verflüssigt.

---

4.

# Brustseuche

Von

**H. Foth**, Berlin.

## Litteratur.


1. Baumgarten, Jahresbericht über die Fortschritte in der Lehre von den p Mikroorganismen, III, 1887, S. 40.
2. Bartke, Statistische Veterinär-Sanitätsberichte für die preussische Armee 18
3. Derselbe, Über Komplikationen und Nachkrankheiten der Brustseuche. Z Veterinärk. VIII, 1891.
4. Brazzola, Über die Ätiologie der croupösen Pneumonie des Pferdes und di seuche des Rindes. Jahresber. über die Leistungen und Fortschritte auf de der Veterinär-Medicin, V. Jahrgang, ferner La clinica vet. 1885.
5. Csokor, Über die Influenza der Pferde. Wiener klin. Wochenschr. 1890.
6. Dieckerhoff, Die Pferdestaupe. Berlin (Hirschwald) 1882.
7. Derselbe, Pferdestaupe und Brustseuche. Adams Wochenschr. 1883.
8. Derselbe, Neue Beiträge zur Frage der Influenza. Ibid. 1885.
9. Derselbe, Lehrbuch der speziellen Pathologie etc. Berlin (Hirschwald) I. A
10. Derselbe, Desgleichen, II. Aufl. 1892.
11. Fiedler, Über die Brustseuche im Coseler Landgestüt und über den Krankh derselben. Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk. Bd. X, 1891.
12. Foth, Vergleichende Untersuchungen über pathogene Streptokokken. Zeitsch rinärk., III. Jahrgang, 1891, No. 4/5.
13. Derselbe, Mitteilungen über einen bei Hühnern gefundenen pathogenen Ba einige Beobachtungen über Mischinfektion und Immunisierung. Ibid. 1892, N
14. Friedberger, Die Influenza der Pferde. Zeitschr. f. prakt. Veterinärwiss 1873 u. 1874.
15. Derselbe, Über die Influenza der Pferde. Ibid. 1877.
16. Derselbe, Jahresber. der kgl. Centraltierarzneischule in München 1882/83 u
17. Friedberger und Fröhner, Lehrbuch der spez. Pathologie und Therapie säugetiere. Stuttgart (Enke) I. Aufl. 1886.

lben, Desgleichen II. Aufl. 1889.
lben, Desgleichen III. Aufl. 1892.
Über Schutzimpfungen gegen Brustseuche. Zeitschr. f. Veterinärk., I, 1889.
lbe, Bericht über die Schutzimpfungen etc. Ibid. II, 1890.
lbe, Vergleichende Untersuchungen über die Brustseuchekokken und die Strepto- des Eiters und Erysipels. Ibid. Bd. II, 1890.
n, Pyämie bei der Brustseuche, eine Druseinfektion. Monatshefte f. prakt. Tier- de Bd. II.
e, Das Kontagium der Influenza der Pferde. Centralbl. f. Bakteriol. etc., Bd. V,
g, Spital-Klinik. Jahresber. der kgl. Tierarzneischule zu Hannover 1873, 1875, 1876.
lbe, Zur Kenntnis der Brustseuche oder Brustinfluenza (Influenza pect.) der Pferde. 883/84.
lbe, Das Kontagium der Influenza (Brustinfluenza, Brustseuche, Influenza pect.) erde. Ibid. 1884/85.
lbe, Das Kontagium der Influenza der Pferde. Archiv f. wissenschaftl. u. prakt. lk., XIV, 1888.
elsohn. M., Die infektiöse Natur der Pneumonie. Zeitschr. f. klin. Medicin, VII, . 207—209.
ncito, Der Pneumokokkus des Pferdes. Jahresber. über die Leistungen u. Fort- auf dem Gebiete der Veterinär-Medicin. V. Jahrgang.
lein, Infektiöse croupöse Pneumonie. Bericht über d. Veterinär-Wesen im Königr. f. d. J. 1884.
s, F., Das Grundwasser in seinen Beziehungen zur Brustseuche. Deutsche Zeitschr. nedicin, XV, 1889.
lbe, Ein Beitrag zur Entstehungsweise der Brustseuche. Ibid. XX, 1894.
z, Die genuine Lungenentzündung der Pferde. Archiv f. wissenschaftl. u. prakt. lk., VIII, 1882.
lbe, Die Ursache der Brustseuche der Pferde. Ibid. XIII, 1887.
lbe, Bemerkungen zu der vorstehenden Abhandlung des Herrn Prof. Dr. Lustig: ntagium der Influenza der Pferde. Ibid. XIV, 1888.
mgrotzky, Über infektiöse Pneumonien. Vortrag, gehalten auf der 53. Ver- deutscher Naturforscher u. Ärzte in Eisenach. Tagebl. dieser Versamml. 1882; ne med. Wochenschr. 1882.
h, Der Ausgang der Brustseuche der Pferde in Pyämie. Österreich. Zeitschr. f. chaftl. Veterinärk. 1889.
itzer, Beitrag zu den Komplikationen und Nachkrankheiten der Brustseuche. r. f. Veterinärk., V. 1893.

hdem man zu Anfang unseres Jahrhunderts den damals in der zur Bezeichung eines epidemischen Katarrhs der Menschen ge- nen Ausdruck »Influenza« zur Charakterisierung einer seuchen- retenden Pferdekrankheit in die Tierheilkunde übernommen hatte, vor etwa 60 Jahren üblich, nahezu alle, in grösserer Zahl die Pferde en, akut verlaufenden fieberhaften Krankheiten der Pferde unter egriff zusammenzufassen und nach dem Vorgange der Medizin

die Influenza nach dem jeweils vorherrschenden Krankheitsbilde
oder weniger zahlreiche Unterabteilungen »Influenzaformen« zu z

Mit dem Fortschreiten der tierärtzlichen Wissenschaft wu
die Erkenntnis von der Unzulänglichkeit dieses Verfahrens, di
Versuchen vereinzelter Autoren, eine schärfere Scheidung dieser
herbeizuführen, ihren Ausdruck fand. Doch erst im Anfang
flossenen Decenniums gelang es Dieckerhoff (6—8), den überz
Nachweis zu liefern, dass die Influenza überhaupt keine ei
Krankheit sei, mithin auch ihre Zerlegung in mehrere Formen
zeitgemäss erachtet werden könne, dass vielmehr drei, ätiologisch
und anatomisch verschiedene Krankheiten als unter diesen Begriff fal
geschieden werden müssten. Aus dem Rahmen der Influenza löste
hoff hiernach zunächst die Influenza pectoralis und die Influ
sipelatosa (Pferdestaupe) und darauf als dritte die Scalma
ständige Krankheiten heraus; durch die missbräuchliche Benut
der von ihm gewählte Ausdruck »Influenza pectoralis« vielfac
sah er sich indes veranlasst, von einer ferneren Berücksicht
alten Nomenklatur überhaupt abzusehen und diese wichtigste
Krankheiten mit dem Namen »Brustseuche« zu belegen.
schläge Dieckerhoffs fanden die Billigung der überwiegenden
der Fachgenossen.

Weniger leicht gelang es indes, nunmehr den Begriff »Bru
endgiltig festzulegen und das Verhältnis der sporadischen Pne
zu jener seuchenhaft auftretenden Pneumopleuritis zu bestimmen

Im Jahre 1882 zerlegte Siedamgrotzky (37) die entz
Brustkrankheiten der Pferde in rein katarrhalische Erkran
(Bronchitis, Bronchopneumonie), in reine Entzündungen
Pneumonie und Pleuritis) und in infektiöse Pneumonieen, zu
ausser der Influenza pectoralis noch die Fremdkörperpneumon
Stallpneumonieen älterer Pferde und die besonders im Früh
jungen Pferden auftretenden Pleuropneumonieen gezählt wiss
Diese infektiösen Pneumonieen sollten nach Siedamgrotz
einen hämorrhagischen Charakter ausgezeichnet und von einer
serös-fibrinösen, ja hämorrhagischen Pleuritis begleitet sein, wäh
reinen Entzündungen lediglich einfach fibrinöse Pneumon
stellten und nur eine leichte fibrinöse Pleuritis aufwiesen.

In ähnlicher Weise schied auch Friedberger (16) im J
zwischen einer lobulären, meist multiplen zur Nekrose des e
Lungengewebes führenden und durch eine sekundäre, schw
fibrinöse Pleuritis ausgezeichneten Erkrankung — der Brustse
und einer selbständigen, gleichfalls ansteckenden, den Hauspne

schen analogen lobären, einfach croupösen unter leichter Mit-
ng der Pleura typisch verlaufenden Pneumonie.

n einem ähnlichen Gesichtspunkte aus will auch Csokor (5) die
Partieen einer oder beider Lungen« multipel auftretende fibrinös-
agische, zur Nekrose neigende und meist von schwerer Pleuritis
Pneumonie — die Brustseuche — von der »gewöhnlichen ein-
n den vorderen Abschnitten des unteren Lappens einer Lunge«
den Lungenentzündung trennen.

ngegenüber spricht sich Dieckerhoff (l. c.) dahin aus, dass die
Erfahrung eine derartige Trennung nicht zulasse; er hebt hervor,
Modifikationen im Krankheitscharakter zuweilen zwar so erheblich
s man versucht werden könnte, die Brustseuche für eine Gruppe
reren infektiösen Pneumonieen mit verschieden gearteten Kon-
halten, betont indes, dass die klinische Beobachtung notwendig
ahme der ätiologischen Einheit führe, so zwar, dass der
Ausbildung der Krankheitsprozesse lediglich als der Ausdruck der
lenen Virulenz des spezifischen Kontagiums aufzufassen seien.

Übereinstimmung mit Dieckerhoff äussert sich Lustig, nach-
sich schon früher mehrfach (25, insbesondere 26) unter Mitteilung
er Beobachtungen in ähnlichem Sinne ausgesprochen hatte, wört-
, dass ihm, »ausser der Influenzapneumonie eine sog. einfache
Pneumonie bei Pferden nicht bekannt sei«.

bst Friedberger, dem sich auch Fröhner angeschlossen hat,
1882 vertretenen Standpunkt (s. S. 520) inzwischen aufgegeben
jetzt (19) eine lobäre, rein fibrinöse Form der Brustseuche
beide Forscher daneben noch das Vorkommen einer von der
che unabhängigen sporadischen fibrinösen Pneumonie betonen, ist
nüber kaum von prinzipieller Bedeutung.

atsächlich hat nun die Dieckerhoff'sche Annahme unter den
n Tierärzten fast allgemeine Anerkennung gefunden.

rein anatomische Beurteilung der Frage führt nun aber not-
zu der schon von Siedamgrotzky (l. c.) betonten Trennung in
hagische und einfache Pneumonieen. Dieser scheinbare
ruch zwischen den anatomischen und klinischen Erfahrungen be-
es darauf, dass die rein anatomische Betrachtung zur Beurteilung
ge nicht ausreicht. Eine endgiltige Entscheidung kann nur
s Studium der ätiologischen Verhältnisse der in Rede stehen-
umonieen herbeigeführt werden.

nliche Erwägungen veranlasste denn auch berufene Forscher dieser
her zu treten.

Zwar hatte schon Siedamgrotzky (l. c.) ausgesprochen, d
meist Mikrokokken, zuweilen aber auch charakteristische Bakterie
croupös-hämorrhagischen Herden, in dem interlobulären Gewebe
pleuritischen Exsudate antreffe, und Friedberger (14) hatte insb
in den mit Fibrinnetzen gefüllten Alveolen durch Hämatoxyli
deutlich hervortretende Scheinbakterien gefunden, während Peter
Perroncito (30) und Brazzola (4) färbbare, oft von gelatinöse
umgebene Diplo- und Streptokokken verschiedener Grösse sahen
konnte Leyden (vergl. 29) in zwei Fällen in dem von Diec
und Mendelssohn mittelst Punktion aus dem frisch hepatisierten
teilen brustseuchekranker Pferde entnommenen Exsudat, sowie
Lungen eines gestorbenen Pferdes zahlreiche ovale, meist als Dipl
nicht selten jedoch auch in drei- und viergliedrigen Ketten zu
liegende Mikrokokken nachweisen, die den beim Menschen int
gefundenen nach Lage und Anordnung vollkommen glichen, do
grösser waren. Kultur- und Impfversuche wurden indes von keine
Beobachter ausgeführt.

Eingehender beschäftigte sich erst Lustig (27, 28) mit de
Durch Aussaat verschiedener Entzündungsprodukte, sowie des N
flusses, Blutes und Urines brustseuchekranker Pferde auf künstlic
substrate, erhielt dieser Forscher 6 Kulturen, von denen er die im
stich als Nagelkultur gedeihenden, auf der Oberfläche und in den
dieses Substrats besonders üppig mit gelber Farbe wuchernden
Bazillen«, (Kultur 6) die er mehrfach aus dem Blute in Reinkultu
konnte, und die sich massenhaft in den Aussaatmaterialien na
liessen, als das »Contagium der Brustinfluenza« ansah. Durch s
intravenöse, intratracheale und intrapulmonale Verimpfung solch
kulturen auf Pferde erbrachte Lustig (28) den Beweis, dass d
fischen Bakterien pathogene, entzündungserregende Eigenschaften
Dagegen muss die Deutung der in 2 Fällen intrapulmonaler Einve
grosser Kulturmengen erzeugten tödlichen Erkrankung als küns
zeugte Brustseuche, als irrtümlich bezeichnet werden. Zwar ko
dem einen Fall schon bei Lebzeiten aus dem pleuritischen Exs
eingespritzten Mikroben wieder in Reinkultur gewonnen werden
anatomischen Veränderungen hatten manche Ähnlichkeit mit
der Brustseuche gefundenen; die Erfahrung hat indes später gele
die intrapulmonale Verimpfung auch anderer pathogener Bakterie
seucheähnliche Veränderungen bedingen kann.

Da endlich die Lustig'schen Befunde keine Bestätigung vo
Seite (11, 24, 36) gefunden haben, so muss der Versuch, die

in ein ursächliches Verhältnis zur Brustseuche zu bringen, als
rt betrachtet werden.
ne weit erfreulichere Perspektive schienen die Mitteilungen von
(35) über ein von ihm in den Lungen brustseuchekranker Pferde
und in grossen Mengen gefundenes, meist in Diplokokkenform
ndes, kleines, ovales Bakterium eröffnen zu sollen. Dies Bakterium
bei hoher Zimmertemperatur im Gelatinestich in Form kleiner
kugeliger Rasen ohne Oberflächenwachstum, ferner in Form feiner
neinender Tröpfchen neben dem Impfstrich auf Agar und unter
weisser Flocken und Bazillen, dagegen nicht auf Blutserum;
ehnende Verhalten dürfte indes in einer besonderen Beschaffenheit
ütz'schen Serums seinen Grund gehabt haben, denn bei den Ver-
des Referenten (12) gedieh der Kokkus auf diesem Substrat stets
üppig und in gleicher Weise wie die Drusestreptokokken in Form
ger Beläge. In tinktorieller Hinsicht zeichneten sie sich durch Ver-
r Färbung bei der Anwendung der Gram'schen Methode aus. Die
he entnommenen Bakterien liessen häufig einen Gallerthof erkennen,
in den Kulturen nicht besassen. Mäuse töteten sie in 1—3 Tagen;
pathogen wirkten sie auf Kaninchen, noch weniger auf Meer-
chen, gar nicht auf Schweine und Hühner. Durch intrapulmonale
fung grosser Mengen vollvirulenter Kulturmassen gelang es Schütz
Pferden eine tödlich verlaufene Impfkrankheit hervorzurufen, die
ähnliche pathologisch-anatomische Veränderungen ausgezeichnet
wir sie von den schweren Formen der Brustseuche kennen. Ein
onsversuch bei einem dritten Pferde hatte trotz der enormen
der verwendeten Kulturmasse nur geringfügige nicht charak-
ne Störungen zur Folge.
ernach hielt Schütz das von ihm gefundene Bakterium für die
der Brustseuche.
der beschriebene bakteriologische Befund stets in gleicher Weise
schweren hämorrhagischen Pneumonieen und den gewöhnlichen
en Lungenentzündungen erhoben werden konnte, so beantwortet
z die schwebende Frage nach der Einheit der Brustseuche in
ndem Sinne und erklärt das Zustandekommen bald der schweren
hagischen, bald der einfachen fibrinösen Form für den Ausdruck
den Versuchen thatsächlich beobachteten verschiedenen Virulenz
terien.
emnach wäre die genuine Pneumonie der Pferde eine infektiös-
re Krankheit.
e Untersuchungen hatten nun gezeigt, dass sich die Bakterien stets
am reichlichsten in den nekrotischen Partieen fanden; ferner

entsprach bei den Impfversuchen jede Impfstelle einem pneu
Herde mit nekrotischem Zentrum. Hiernach sollte sich nach
die Pathogenese kurz in der Weise gestalten, dass die mit der I
in die Lungen gelangten Bakterien am Orte ihrer Wirkun
Regel eine mortifizierende hämorrhagische, und infolge des gle
Eindringens der Bakterien in verschiedene Teile der Lungen
Pneumonie hervorruft, die ihrerseits durch Übergreifen der
mortifizierenden Prozesse auf das Lungenfell eine umfangre
schwere Pleuritis bedingt.

Die Schütz'schen Befunde fanden nun bald von allen Seiten
Bestätigung und man war geneigt, die Frage der Ätiologie der
Pneumonie bereits als endgiltig erledigt zu betrachten. In
gelang es in jedem Falle von hämorrhagischer und einfach
Pneumonie mit Sicherheit die Schütz'schen »Brustseuchekol
allen ihren morphologischen, tinktoriellen und biologischen Eig
keiten nachzuweisen und selbst der Einwand eines so berufenen
wie Baumgarten (1), der die Besorgnis aussprach, dass die Sc
Methode der Gewinnung der Reinkulturen durch Einstich in
keine Gewähr für die Entwickelung aller etwa vorhandenen Bakt
erwies sich, so berechtigt er bezüglich der Methode war, als n
haltig. Denn es gelang nunmehr auch mit Hilfe der von
allerdings umgangenen Plattenmethode mit Gelatine und A
ein anderes als das genannte Bakterium, zur Entwicklung zu br
vor allem von Fiedler (11) nachgewiesen wurde. Auch dieser
dessen Mitteilungen im übrigen zur Sache nichts neues bringen
lich eine Bestätigung der Schütz'schen Befunde darstellen, kon
intrapulmonale Impfung eines Pferdes mit Reinkulturen hämo
pneumonische und pleuritische Veränderungen, wie in den Sch
Versuchen, erzeugen.

So schien es denn, als hätte man in den Schütz'schen Di
die ursächlichen Erreger der Brustseuche thatsächlich in Händen

Erfahrungsgemäss verleiht nun das einmalige Überstehen
seuche den Pferden in der Regel eine dauernde Immunität.
von den Experimentatoren erzeugte Impfkrankheit wirklich B
im klinischen Sinne gewesen, so musste es auch gelingen, durch
Verimpfung virulenter Reinkulturen diese Immunität künstlich zu

Diese Probe auf das Exempel wurde alsbald im grossen St
durch die Seuche so schwer betroffenen Militär-Verwaltung durch
21, 2) gemacht, indem nach orientierenden Vorversuchen, in
Gefahrlosigkeit jeder Art der Impfung festgestellt worden war, a

Kavallerie-Regiments und der gesamte Bestand eines Remonte-
eils subkutan, zum grössten Teil intratracheal mit 40—60 g viru-
azillenkultur geimpft wurden. Bei allen Pferden trat eine typische,
nell verlaufende fieberhafte Impfkrankheit ohne Lungenaffektion
e Impfungen wurden solange wiederholt, bis keine Reaktion mehr
in der Regel 3 bis 4 mal.
i den zum grossen Teil schon in den nächsten Wochen, zum Teil erst
nmenden Jahre folgenden Seuchengängen war indes nicht der
e Einfluss der Impfung zu erkennen, so dass ihre absolute
sigkeit mit aller Sicherheit erwiesen war. Waren die Schütz-
chlussfolgerungen durch diese vollkommenen Misserfolge schon er-
erschüttert worden, so waren die Ergebnisse der experimentellen
chungen Hells (22) und des Referenten (12), deren eingehendere
nung nicht hierher gehört, noch weniger geeignet sie zu stützen.
auf Grund der gleichartigen Ergebnisse einiger Tierversuche und
rfach beobachteten pyogenen Wirkung der »Brustseuchekokken«
erd, sowie ferner der Resultate seiner vergleichenden Untersuchungen
toriellen Verhaltens der Brustseuchekokken, des Streptoc. pyog. R.
Streptoc. erysipelatos kam Hell (l. c.) zu dem Schluss, dass sich mit
serer bekannten Methoden wesentliche Unterscheidungsmerkmale
en drei Bakterienarten nicht feststellen lassen; zu demselben Ergeb-
m Referent (l. c.) mit Bezug auf die Brustseuchekokken, die
okken der Eiterung (pyog. R.) und der Druse (Schütz, Sand
sen, Poels), die er auf Grund experimenteller Untersuchungen
pezies einer einzigen, durch die Neigung zur Kettenbildung,
gkeit, Eiterung zu erzeugen und die Eigenschaft, auf Blutserum
leimige Beläge zu bilden, ferner durch gleichartige pathogene
; auf Versuchstiere und gleichartiges tinktorielles Verhalten charak-
n Art der schleimbildenden pyogenen Streptokokken hält, und
t es dem Referenten (13) gelungen, auf experimentellem Wege
icht nur durch Impfung mit Brustseuchekokken gegen die In-
mit Streptoc. pyog., sondern auch umgekehrt, zu immunisieren.
ausserordentlich nahe Verwandtschaft der Brustseuchekokken mit
eptoc. pyog. ist mithin durch alle diese Versuche mit Sicher-
iesen.
rücksichtigt man endlich, dass auch andere Bakterien nach
nonaler Einverleibung bei Pferden ähnliche klinische und ana-
Veränderungen zu erzeugen vermögen, wie dies ja auch Lustig
it seinem von dem Schütz'schen doch gänzlich verschiedenen
zakontagium« gelungen ist (s. S. 524), so ergibt sich aus dem bis-
mit Sicherheit nur, dass der Schütz'sche Kokkus ein regelmässiger

Befund bei der Brustseuche ist und dass er hochgradig ent
erregende Eigenschaften besitzt; wahrscheinlich ist es sogar, da
möge dieser Eigenschaft den Verlauf der Brustseucheerkrank
selten höchst ungünstig beeinflusst uud somit gewiss häufig
scheidende Rolle spielt.

Als Ursache der Brustseuche kann er indess nach unserer
Kenntnis nicht betrachtet werden.

Damit ist aber auch die Frage, ob es ausser der Brustse
eine selbständige infektiöse einfache fibrinöse Pneumonie der Pf
wieder aktuell geworden. Waren so entschiedene Verfechter die
wie Friedberger und Fröhner, in der zweiten Auflage ih
buchs schon im Begriff, diesen Standpunkt nach dem Bekanntw
Schütz'schen Forschungen, wenn auch mit gewissen Reserve
geben, so sehen wir sie in der dritten Auflage schon wieder
änderten Sachlage Rechnung tragen und ihre frühere Ansicht vo
wendigkeit der Abtrennung wenigstens eines Teiles der einfache
entzündungen, der sporadischen primären krupösen Pneumonie, w
recht erhalten. So berechtigt dieser Vorschlag vom rein ana
Standpunkt sein mag, so wenig Anklang hat er doch ange
klinischen Erfahrungen im allgemeinen bei den Fachgenossen
vermocht, sodass zur Zeit die Neigung, alle infektiösen
entzündungen der Pferde der Brustseuche zu subsumieren, b
überwiegt.

Es darf aber nicht übersehen werden, dass eine ausre
Begründung dieser Anschauung zur Zeit noch aussteht, da der
schlaggebende, auf die Kenntnis der Ursache sich stützende
ihre Richtigkeit noch nicht erbracht ist.

Ebenso unentschieden ist zur Zeit noch die Frage, ob
seucheinfektion stets auf eine reine Kontagion zurückzuführe
nicht. Während man früher geneigt war, der miasmatischen En
weise eine grössere Bedeutung beizumessen, haben die Beobacht
überaus zahlreichen Seuchengänge der letzten Jahre, insbesonder
Truppenpferden (2), diese Ansicht mehr in den Hintergrund tret
nichtsdestoweniger fehlt es durchaus nicht an gewichtigen Stimme
miasmatische Moment betonen; insbesondere sind die Mitteilunge
vorzüglichen Beobachters, wie F. Peters (32, 33), über seine
sonders günstigen Bedingungen am Schweriner Marstall währ
Reihe von Jahren gesammelten Erfahrungen wohl geeignet,
schauung eine grössere Geltung zu verschaffen und zum Studi
Frage anzuregen.

---

)ie überwiegende Mehrzahl der bisherigen Erfahrungen lässt mithin
nahme am gerechtfertigsten erscheinen, dass es nur eine genuine
ıentzündung des Pferdes — die Brustseuche — gibt, als deren Ursache
genwärtig noch unbekannter, doch zweifellos belebter, vermutlich
kultativ saprophytischen Eigenschaften ausgestatteter Parasit anzu-
ist.

Jnbeschadet des Dunkels der ätiologischen Verhältnisse dürfte sich
ler bisherigen klinischen und anatomischen Erfahrung die Patho-
e wie folgt gestalten:

)urch die Atmungswege gelangt der Ansteckungsstoff in die Lungen;
ntfaltet er nach Ablauf eines gewissen für seine Vermehrung er-
ichen Zeitraumes, dessen Dauer von verschiedenen disponierenden
ten abhängig ist, und bei direkter Ansteckung in der Regel 5 bis
e beträgt, seine entzündungserregenden Eigenschaften. Der Virulenz-
s Infektionsstoffes, der zu verschiedenen Zeiten und an verschiedenen
verschieden ist, entscheidet über die Intensität der entzündlichen
ge.

Intsprechend dem gleichzeitigen Eindringen des Ansteckungsstoffes
chiedene Lungenpartien entfaltet er seine Thätigkeit an verschiedenen
, die Pneumonie setzt also herdweise und multipel ein. Die ent-
hen Vorgänge spielen sich nach Schütz (34) wie folgt ab: Das
s bedingt am Orte seiner Einwirkung zunächst eine stärkere Füllung
pillaren und eine Alteration der Gefässwände. Die ersten Produkte
entzündlichen Reizung — eiweisshaltige Flüssigkeit mit einzelnen
und weissen Blutkörperchen — sammeln sich infolge der ana-
ıen Lage der Kapillaren in den Alveolen. Die betroffenen Lungen-
sind in diesem katarrhalischen Stadium grösser, rot, sehr feucht und
lufthaltig. Sehr bald indess tritt ausserordentlich lebhafte Diapedese
Mengen roter Blutkörperchen neben der Auswanderung viel weniger
cher farbloser Elemente ein; diesem hämorrhagischen Vorgang folgt
die Exsudation grosser Mengen einer an Fibrinogen reichen Flüssig-
die Alveolen, die sich mit den vorhandenen Zellen mischt und
Beteiligung der Zufallsprodukte der farblosen Blutkörperchen zu
gerinnt, das die Alveolen anfüllt. Die betroffenen Lungenteile sind
hr vollständig luftleer und noch grösser und derber geworden. Das
t der entzündlichen Reizung des Ansteckungsstoffes ist jetzt also
ıultiple rote Hepatisation mit den für die Pferdelungen charak-
chen besonderen Kriterien der durch die reichliche Beimengung farb-
Zellen bedingten leicht grauroten Farbe und der infolge unvoll-
er Anfüllung der Alveolen und der Eigentümlichkeit des Fibrins

der Pferdelungen, gallertig zu gerinnen, wenig oder gar nicht
lierten Beschaffenheit der Schnittfläche.

Von diesen Hepatisationskernen aus, die sich in verschied
zahl und Grösse in der Regel in den unteren Abschnitten ei
auch beider Lungen ausbilden, breitet sich der entzündliche Pro
pherisch aus; schliesslich konfluieren die Herde und das Ganze m
Eindruck eines einheitlichen von unten nach oben fortschreiten
ganges. Haben die Hepatisationsknoten ihre Lage in der Nähe de
so greift der entzündliche Vorgang auf sie über und bedingt zunä
stärkere Füllung der Gefässe, an die sich die Vorgänge der Diape
Exsudation anschliessen. Durch den Austritt der roten Blutkö
entstehen zunächst kleine zerstreute dunkelrote Fleckchen. Ihre
der Grad der Füllung der Gefässe entscheidet über die mehr oder
dunkle Färbung der Pleura. Durch Trübung und Ablösung des
wird die Oberfläche des affizierten Pleurateiles trübe und undurc
hieran schliesst sich die Ausscheidung gerinnungsfähiger Substan
die Pleura in Form eines Anfluges oder einer dünnen Membran üb
und ihr ein trockenes und rauhes Aussehen verleihen. Die Ausdehnu
Prozesse beschränkt sich häufig auf die den angrenzenden er
Lungenpartien entsprechenden Abschnitte; nur selten erreichen
erhebliche Ausbreitung; mitunter sind sie noch von einer gering
Ausscheidung von eiweisshaltiger leicht trüber Flüssigkeit begle
gleichen entzündlichen Prozesse spielen sich in der Schleiml
Bronchien ab; auch hier bilden sich während des hämorrhagischen
Extravasate und im Stadium der Hepatisation bedeckt sich die
haut infolge der in ihr ablaufenden Emigrations- und Exsudations
mit einer graugefärbten eiterigen Flüssigkeit; in höheren Graden
zündung tritt eine erhebliche Alteration der Epithelschicht ein
Abscheidung von Fibrin aus jenem fibrinogenhaltigen flüssigen
bedingt (Weigert). In solchen stärker entzündeten Bronchien fin
mithin weiche zusammenhängende Massen, die die kleineren vollst
füllen und in den grösseren einen häutigen, leicht abhebbaren
bilden.

Das Zwischengewebe der Lunge ist in der Regel nicht
affiziert. Die Veränderungen beschränken sich auf gallertige, durchsc
oder gelblich trübe, durch Infiltration einer wässerigen, zellige Beim
enthaltenden Flüssigkeit bedingte Schwellungen, also leichte ent
Ödeme; das gleiche gilt vom subpleuralen Gewebe. Die Lymphd
der Lungenwurzel pflegen von einer ödematösen Schwellung d
substanz und einer hyperplastischen Wucherung der Lymphzellen d
ja in höheren Graden von punktförmigen Blutungen betroffen zu

en die entzündlichen Prozesse den geschilderten Grad erreicht,
eines Zeitraumes von einigen Tagen bedarf, so tritt in der Regel
Vorhandenseins noch erkrankungsfähigen Gewebes aus nicht ge-
bekannten Gründen ein Stillstand ein. Nur höchst selten erlangt
monische Prozess eine solche Ausbreitung, dass er den Gaswechsel
rdrohender Weise behindert. In den hepatisierten Teilen tritt
e fortschreitende Diffusion des Blutfarbstoffes Entfärbung ein
Schnittfläche erlangt ein gelbliches bis gelblich-graues Aussehen;
nenen Inhaltsmassen der Alveolen zerfallen und werden durch
n, in geringerem Grade wohl auch durch Expektoration entfernt
rhalb 6—8 Tagen pflegt die Lunge frei von pneumonischen Ver-
en zu sein. Zugleich beginnt die Resorption der pleuritischen
urch innige Verklebung mit der Pleura und Bildung eines feinen,
kularisierten Granulationsgewebes.

ser typische und leichte Verlauf ist nach den klinischen Er-
n insbesondere der letzten Jahre (vgl. insbes. 2) die Regel. Ja,
Seuchengänge weisen einen ungewöhnlich hohen Prozentsatz ent-
er Brustseucheerkrankungen auf, wo die Lokalaffektion über das
schlecht und oft gar nicht nachweisbare Stadium des Engouements
Ausbildung gleichfalls nicht nachweisbarer vereinzelter tief liegender
tionskerne in den unteren Lungenabschnitten nicht hinausgegangen
h Ausweis der Veterinärsanitätsberichte 1891 und 1892 über 35
o).

itzt nun aber der Ansteckungsstoff eine grössere Virulenz, so ruft
so intensive Veränderung der Wandungen der Kapillaren hervor,
Blutkörperchen in ihm fast stagniren; aus den vollgestopften
n extravasieren fast nur rote Blutkörperchen in ganz ungewöhn-
engen in die Alveolen, wo sie sich in der geschilderten Weise mit
udatmassen mischen und als schwarzrote geronnene Massen die
ausserordentlich stark anfüllen. Ein solcher pneumonischer Herd
inen ausgesprochen hämorrhagischen Charakter. Diese hämor-
en Infarkte sind mithin entzündlicher Natur und entstehen
r rhexin oder auf dem Wege der Embolie; sie sind schwarzrot,
er die Schnittfläche hervor und sind granuliert, da die starke
der Alveolen eine grössere Spannung ihrer elastischen Wandungen
nin ein Hervortreten des Inhalts über die Schnittfläche bedingt.

ch der Auffassung Dieckerhoffs (10) kommen die hämor-
en Infarkte in der Weise zustande, dass der entzündliche Prozess
Wandungen der Kapillaren und kleinsten Venen eindringt, eine
rung ihrer Intima und infolgedessen Thrombose erzeugt; hier-
o argumentiert Dieckerhoff, wird der Druck des Blutes in den

zugehörigen Arterien so gross, dass eine Blutung in die Alveole
intralobuläre Gewebe erfolgt. Es erscheint mir aber nach
suchen Volkmanns u. a. kaum möglich, dass der Blutdru
Zerreissung der Gefässwandungen nachgewiesenermaſsen erford
gewöhnlich hohe Steigerung in den Lungengefässen überhaup
kann.

Diese hämorrhagischen Prozesse sind immer gefahrvoll,
führen in der Regel zum Untergang, zur Mortifikation der
Lungenteile, die dann stecknadel- bis kindskopfgrosse und no
Herde in den Lungen bilden, welche durch Resorption des Blu
und ihrer Flüssigkeit durch das Nachbargewebe mit der Zeit
dichter, gelb und schliesslich gelbweiss werden; zu dieser Zeit b
aus toter Lungensubstanz und entfärbtem hämorrhagisch-ent
Material. Csokor (l. c.) vergleicht diese Herde »ihrer Form na
Schüsselflechte der Rinde älterer Bäume«. Die Umgebung di
befindet sich im Zustande frischer roter Hepatisation. Bei gross
des Ansteckungsstoffes greift der entzündliche Prozess am 2. b
nicht selten auf die Wandungen einer oder mehrerer grössere Lu
über und erzeugt in ihnen Thrombose. Nach Dieckerhoff (
die Arterien von dieser Veränderung nicht betroffen. R
nekrotischen Herde bis an die Pleura, so stirbt der auf ihne
Teil ab; er wird trübe, undurchsichtig, weisslich, welk oder brü
indes, weil abgestorben, glatt, während in seiner Nachbarschaft
Entzündung der Pleura in der oben beschriebenen jedoch heftig
einsetzt und eine verschieden grosse Ausdehnung erlangt; nich
greift sie auch die Kostalpleura und das Perikardium und ist
mengung hämorrhagischer Produkte zu den kopiösen Exsudatn
gezeichnet. Die Pleuritis ist also bei der einfachen sowohl
hämorrhagischen Pneumonie stets sekundär; darin stimm
obachter überein. In gleicher Weise charakterisieren sich auc
beschriebenen Veränderungen der Bronchialschleimhaut als hämo
Natur.

Doch auch diese schweren Veränderungen können sich zu
dieser Ausgang tritt indes erfahrungsgemäss nur unter besonder
Verhältnissen ein. Aus nicht näher bekannten Gründen tritt in
Material der nekrotischen Herde eine leichte Erweichung ein,
weise ist sie, wie Schütz (35) will, auf die Thätigkeit der D
zurückzuführen. Durch Abtrennung der erweichten Massen v
sunden Gewebe bildet sich eine Höhle. Liegen solche Herde
Tiefe und treten sie mit keinem Bronchus in Verbindung, s
eine demarkierende Entzündung in ihrer Umgebung hervor, in

n glasiges, farbloses, durchscheinendes, später vaskularisiertes
tionsgewebe und schliesslich eine derbe Bindegewebskapsel gebildet
vodurch der tote Teil abgekapselt wird und schliesslich durch
ion der aufgelösten Massen verschwindet. Und wenn die nekro-
Herde bis an die Pleura reichen, so kann es auch dann noch
'erklebung mit der Rippenpleura zur Abkapselung kommen. Indess
er Ausgang selten.

---

ährend der Ausbildung der vorhin geschilderten einfach fibrinösen
wie dieser schweren hämorrhagischen Prozesse, werden nun höchst
ieinlich durch den Ansteckungsstoff gewisse Substanzen produziert,
h ihrem Übertritt in das Blut gewisse Allgemeinaffektionen der
n, insbesondere das Fieber und parenchymatöse Erkrankungen des
, der Magendarmschleimhaut, der Leber, Nieren, Milz und oft auch
lettmuskulatur bedingen.

ach Dieckerhoff (10) zeigt die Blutmischung selbst nichts auf-
Nach demselben Forscher ist die Gerinnungsfähigkeit des Blutes
stark und neben einer erheblichen Vermehrung der farblosen
te regelmässig ein grosser Reichtum des Blutserums an Hämatoidin
bachten, wodurch die gelbliche Färbung der Schleimhäute bedingt

erster Linie wirken die im Blute zirkulierenden Stoffe auf das
und rufen eine in der Regel erhebliche parenchymatöse Myo-
is hervor, die in hohen Graden, insbesondere natürlich bei ungenügen-
swechsel, in gleichzeitig umfangreich verlegten Lungen eine gefahr-
le Herzschwäche bedingen.

egelmässig treten parenchymatöse und katarrhalische, mituuter selbst
reise mit oberflächlicher Mortifikation verbundene Veränderungen
agendarmschleimhaut auf, die Verdauungsstörungen und
Kolikanfälle zur Folge haben.

ie Leber erleidet eine parenchymatöse, bald mit, bald ohne Ikterus
ende Trübung, während die Nieren sich in der Regel im Zustande
enchymatös-katarrhalischen Entzündung befinden. In der Milz da-
kommt es entsprechend dem Charakter der lokalen Prozesse in den
zu einer mehr weniger erheblichen oder hämorrhagischen Intumes-
Nicht selten jedoch fehlen erhebliche Milzveränderungen. Mit der
ldung der Prozesse in den Lungen erlangen auch die übrigen
bald ihre normale Beschaffenheit wieder.

---

Nicht immer nimmt nun aber die Erkrankung einen so
Verlauf. Insbesondere neigen, wie schon erwähnt, die schwer
rhagischen zur Nekrose führenden Veränderungen zu üblen Au
Grenzen die nekrotischen Herde an die Pleura, so bildet
selten mit der oben beschriebenen Abtrennung der toten und
Massen von der gesunden Umgebung ein Spalt zwischen de
liegenden abgestorbenen Teil der Pleura und der Nachbarsch
den sich der Höhleninhalt in den Pleurasack ergiesst und nun
tödliche Pleuritis mit massenhafter Absonderung serofibrinöse
erzeugt. Selbst geringfügige Herde können in dieser Weise de
beiführen. Auch ergibt eine einfache Überlegung, dass das Ere
notwendig an einen bestimmten Zeitpunkt der Erkrankung ge
Mitunter können diese Folgen des Durchbruchs durch e
bestehende fibrinöse oder in der Organisation begriffene Verkl
Pleurablätter über dem nekrotischen Herde und folgende Abkap
hindert werden. Sehr häufig wird indess dieser Schutz durch na
Erweichung und Auflösung der Verklebungsmasse wieder zerst
Andererseits können die oberflächlich sowohl wie in die
legenen nekrotischen Herde mit den Bronchien in Verbindu
Die in der Erweichung befindlichen toten Massen bilden einen v
Nährboden für die in der Atmungsluft enthaltenen Keime. In
gelangen Fäulniserreger mit dem Inhalationsstrome in die Herde
üppig zu wuchern und in kurzer Zeit eine faulige Umsetzung
Massen zu bewirken; durch Vermittlung der Bronchien gel
fauligen Massen in andere Herde, um dort die gleiche Wirkung z
und so aus einer cirkumscripten, eine bald an Umfang g
Lungengangrän zu machen, die in kurzer Zeit unter septi
Erscheinungen den Tod des Tieres herbeiführt. Werden subpleu
ergriffen, so tritt Durchbruch in die Brustfellsäcke ein, wo d
Massen eine schwere und umfangreiche faulige oder septische
Zeit tödlich verlaufende Pleuritis bedingen. Zuweilen greift
Auflösungsprozess auf die Thromben der in den Herd führend
fässe über und bedingt dann eine von der Grösse des betroffene
abhängige mitunter bedeutende und gefahrdrohende Lungen
Besteht zugleich Verbindung mit den Pleurasäcken, so entste
Hämatothorax bekannte, von der hämorrhagischen Pleuriti
scheidende Zustand. Nach Dieckerhoff (l. c.) sind diese Lunge
auf eine sich während der Krankheit ausbildende hämorrhagisch
zurückzuführen.

Viel seltener siedeln sich in den abgestorbenen Massen Ei
erreger an; über ihre Herkunft herrscht zur Zeit noch nicht v

war hat man mehrfach lange Ketten lebender Kokken gefunden
dem Streptococcus pyogenes und dem Drusestreptokokkus über-
le Ähnlichkeit hatten, ja z. T. als sicher mit ihm identisch bezeichnet
wie die Mitteilungen von Schütz (35), Storch (38) und Jensen (23)
Die Zahl der bezüglichen bakteriologischen Untersuchungen ist
el zu klein. Es ist daher auch nicht zulässig, alle solche dissezie-
Eiterungen auf eine Mischinfektion mit Druse zurückzuführen.
spricht auch die klinische Erfahrung. Gleichfalls muss es dahin
bleiben, ob die thatsächlich mit pyogenen Eigenschaften begabten
Schütz'schen Brustseuchekokken unter Umständen diese eiterige
elzung bewirken können, oder endlich, ob die Eiterungserreger mit
ungsluft in die nekrotischen Herde gelangen.

e pyogenen Organismen dringen durch fortschreitende Vermehrung
ie Peripherie der Herde vor. Hier rufen sie eine Eiterung her-
das tote Material umgibt, es allmählich maceriert und auflöst. Je
r Grösse der abgestorbenen Masse und dem Umfang der Eiterung
eren sich die Herde nunmehr bald als Sequester, bald als
bscesse. Besteht keine Verbindung dieser Herde mit den Bron-
ler hat sich die frühere Verbindung geschlossen, so kann durch
von Granulationsgeweben eine Abkapselung und allmähliche Re-
des Herdes erfolgen. Bei oberflächlicher Lage dagegen erfolgt
uch in die Brustfellsäcke und es entwickelt sich eine fibrinös-
e Pleuritis, die unter Bildung von Granulationen an den er-
Partien der Pleura unter wochen- und monatelangem Siechtum
le führt. Unter besonders günstigen Umständen kann natürlich
r eine bereits vorhandene Verklebung der Pleurablätter den Durch-
erhüten und Abkapselung erfolgen; solche »Empyeme« können,
nicht durch eiuen offenen Bronchus mit der äusseren Luft in
ung treten, durch Resorption und Bindegewebswucherung verschwin-
reichen sie jedoch einen gewissen Umfang, so unterhalten sie ein
end verlaufendes hektisches Fieber und führen regelmäfsig zum
Nach Durchbruch der eitrig infizierten Herde dagegen in die Bron-
langen die Inhaltsmassen in andere nekrotische Herde und auch
re Lungenpartien, wo sie eine zur Abscessbildung führende
opneumonie bedingen können. Auch auf dem Wege der Lymph-
bahnen können Eitermetastasen entstehen. Nach wochen- und
ngem Siechtum gehen die Tiere regelmäfsig zu Grunde. Endlich
die in einfacher Erweichung sowohl, wie in eitriger Einschmelzung
fauliger Auflösung begriffenen Herde in die Pleurasäcke und in die
en durchbrechen und zum Zustandekommen des Pneumothorax

führen. Der Zustand führt in der Regel zum Tode, umsomel
Zutritt von Luft gewöhnlich septische Infektion bedingt.

Durch den Abfluss der flüssigen Bestandteile der hämorrhagi
zündungsherde wird eine dauernde intensive Reizung der Bronch
haut unterhalten, die zur Wucherung der Wandungen und schli
Entstehung von sack- und cylinderförmigen Bronchiektasien füh
die in den erweiterten Partien angesammelten eiweisshaltigen und
eingedickten käseartigen Massen verfallen der Erweichung und k
geringer Ausdehnung der Prozesse expektoriert werden. Si
ganze Lungenpartien bronchiektatisch verändert. so entsteht l
tödliche eiterige Bronchitis. (Dieckerhoff).

Bedingen schon im regelmässigen Verlauf der einfachen
Pneumonien die im Blut zirkulierenden Schädlichkeiten die oben
Allgemeinerscheinungen und die trüben Schwellungen der gros
chyme, so werden diese Wirkungen umsomehr hervortreten, je
die örtlichen Veränderungen sind und je ungünstiger ihr V
gestaltet. Ob es ausschliesslich gewisse im Verlauf der Krankhe
nicht näher bekannte toxische Substanzen sind, die diese Verä
erzeugen, oder ob die von Schütz als die ursächlichen Erreger
seuche angesprochenen Kokken, die in allen schweren Fällen n
in den parenchymatös erkrankten Organen und auch im Blut, i
Menge nicht selten in den hämorrhagischen Herden der Milz
werden, eine Rolle spielen und den Verlauf der Brustseuchee
durch diese Bethätigung ihrer entzündungserregenden Eigens
schlimmern können, steht noch dahin.

Vor allem erleidet das Parenchym der Leber und Nieren und
darmschleimhaut hochgradige trübe Schwellung. Insbeso
erreicht die Myokarditis nicht selten einen gefahrdrohenden
Herzfleisch wird grau, ja grauweiss, trocken und ausserordentli
und unter zunehmender Herzschwäche gehen solche Tiere z
Auch die Skelettmuskulatur insbesondere die Lenden- und Krupp
erleiden oft eine erhebliche parenchymatöse Veränderung und
ihre Funktionen nur mangelhaft zu erfüllen. Greift der Proz
Scheiden des in jenen verlaufenden Nerv. cruralis über, so bedi
Funktionsstörung desselben, die in einer mehr oder weniger ho
Lähmung des von ihm innervierten Musculus quadriceps fem.
druck findet.

Andere Male entsteht eine akute, stets tödlich verlaufende
tis. Die in dem entzündlichen Exsudat reichlich gefundenen Sc

legen die oben ausgesprochene Vermutung, dass diese Parasiten lauf der Erkrankung ungünstig beeinflussen können, nahe.
elche anatomischen Veränderungen dagegen den sich mitunter ein-en Gehirnkrämpfen zu Grunde liegt, ist zur Zeit nicht bekannt.
cht ganz selten bedingen die im Blute zirkulierenden pathogenen Stoffe, nicht näher bekannten Veränderungen an den Gefässen der Harnblase, übgrigens ungefährlichen Blasenblutungen führen. (Dieckerhoff.)
nehmen die während der Brustseuchenerkrankung erworbenen etc. Wunden gern einen ungünstigen Verlauf und erzeugen dann fangreiche, zuweilen zu Phlebitis und Thrombose in der vena und schliesslich durch Decubitus zum Tode führende Phlegmone. vermögen sich unter besonderen, nicht mit Sicherheit bekannten ngen noch besondere toxische Stoffe in den Zerfallsherden der zu bilden, die nach ihrem Übertritt ins Blut zu der als Blutflecken-it bezeichneten schweren Allgemeinaffektion führen.
ch auch im Genesungsstadium zirkulieren offenbar noch pathogene zen im Blute. Namentlich häufig beobachtet man in dieser Zeit zliche Auftreten einer ein- oder beiderseitigen heftigen exsudativen norrhagischen Iritis, die nach den Erfahrungen Dieckerhoffs nzen Tendenz nach einen ungünstigen Verlauf nimmt, während den Beobachtungen bei den Truppenpferden, wie Bartke (3) günstiger zu beurteilen ist. Ob es sich auch hier nur um die ne Wirkung etwaiger toxischer Substanzen oder um die Anwesen-Mikrokokken handelt, ist nicht festgestellt.
sselbe gilt von den sich recht häufig bei Rekonvalescenten oder Genesenen einstellenden sero-fibrinösen, sehr selten eiterigen, zur tät neigenden Entzündungen der oberen und unteren Sehnenscheide beinbeugers und der Bursa trochlearis, insbesondere der Vorder-sen. — Dagegen hat es den Anschein, als ob die Entzündung der uf den Nerv. reccurens übergreifen und in ihm eine bindegewebige ng veranlassen könne, die allmählich zur Entwickelung des häufig und monatelang nach dem Überstehen der Brustseuche zur Aus-kommenden Kehlkopfpfeifens führen kann. Thatsächlich ist diese iden zu Grunde liegende Veränderung von Rabe mehrfach bei luktionen nachgewiesen worden (vgl. 10).
erwiesen und auch unwahrscheinlich ist indes die Annahme tzers (39) der eine in der Rekonvalescenz auftretende und schnell verlaufende Tetanuserkrankung auf die Brustseuche be-rill.

---

5.

# Wildseuche.

Von

**H. Foth**, Berlin.

---

## Litteratur.

1. Bollinger, Über eine neue Wild- und Rinderseuche, welche im Sommer
Umgebung von München beobachtet wurde. München (J. A. Finsterlin) 18
2. Bongartz, Über eine der Wild- und Rinderseuche ähnliche Kälberkrankh
tierärztl. Wochenschr. 1892, No. 45.
3. Buch, Einiges über sporadische hämorrhagische Septikämien bei Rindern.
f. prakt. Tierheilk.
4. Dieckerhoff, Wildseuche. Lehrbuch der spez. Pathologie und Therapie
Bd. II. Berlin 1891 (Hirschwald).
5. Driessen, Differentieel diagnostik van septicaemia haemorrh. en pestis b
en Noordwijk. Nach einem Referat im Archiv f. wissenschaftl. u. prak
XVIII, 1892, Heft 4 u. 5.
6. van Eecke, Septicämia haemorrhagica onder den veestapel en Nederla
Jahresber. des Laboratoriums f. path. Anatomie u. Bakteriologie zu Weltev
Nach einem Referat im Jahresbericht über die Leistungen auf dem Gebiet
Med., XII, S. 73.
7. Ellenberger-Schütz, Jahresber. über die Leistungen auf dem Gebiet
Med., VII, 1887.
8. Franck, Zur Wildseuche. Deutsche Zeitschr. f. Tiermedicin u. vergl. Pat
1881, Heft 4, S. 293—301.
9. Friedberger, Rinderseuche. Referat aus der internen Klinik. Jahresb
Centraltierarzneischule in München 1880/81 (in Bd. VIII der Deutschen Zeit
medicin).
10. Friedberger und Fröhner, Lehrbuch der spez. Pathologie u. Therap
säugetiere, III. Aufl., Bd. II, Stuttgart (Encke) 1892.
11. Hoffmann, Über eine Wildseuche-Epidemie. Berliner tierärztl. Woche
No. 34.

eppe, Über die Wildseuche und ihre Bedeutung für die National-Ökonomie und die iene (Vortrag, gehalten in der Sektion für Hygiene der Naturforscher-Versamml. in in). Berliner klin. Wochenschr., XXIII, 1886, No. 44—46.

obi, Beitrag zur Kenntnis der Wildseuche. Berliner tierärztl. Wochenschr. 1892, 44.

sen, Über eine der Rinderseuche ähnliche Kälberkrankheit. Monatshefte f. prakt. heilk., II, 1891, No. 1.

t, Über eine experimentelle, der Rinderseuche (Bollinger) ähnliche Infektionskrank- . (Vortrag, gehalten in der Sitzung der Gesellschaft f. Morphologie u. Physiologie fünchen am 10. Nov. 1885.) Sitzungsber. dieser Gesellsch. I, 1885, Heft 3.

teldorf, Der Ausbruch der Rinderseuche zu Türkheim. (Bericht über die 44. Ge- l-Versamml. des tierärztl. Kreisvereins für Schwaben u. Neuburg.) Wochenschr. f. heilk. u. Viehzucht, XXXIII, 1889, No. 37.

ste und Armanni, Studii e ricerche intorno al barbone dei bufali. Atti del reale uto d'incoraggiamento alle scienze naturali economiche e technologiche di Napoli. Serie. Vol. VI. No. 1.

na, Osservazioni ed esperimenti sopra il microorganismo di una affezione dei bovini distinguersi dal carbonchio ematico e dal cosi detto carbonchio sintomatico. La ica veterinaria, XII, 1889, No. 5 u. 6.

tscher, Verhandlungen des tierärztl. Vereins in München. Wochenschr. f. Tierheilk. Viehzucht, XXIII, 1879, No. 23, XXIV, 1880, No. 1 u. XXVI, 1882, No. 31 u. 32.

ith and Kilborne, Investigation into the nature, causation and prevention of as or Southern Cattle Fever. Washington 1893 — nach der Abhandl. von Weisser Maassen: Zur Ätiologie des Texasfiebers. Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamt, 1895, Heft 2.

ssler, Engel, Eckmeyer, Die Wild- und Rinderseuche. Wochenschr. f. Tier- k. u. Viehzucht, XXXV, 1891, No. 19.

n Sommer des Jahres 1878 brach unter den Wildschweinen und en einiger Parkreviere in der Umgebung von München eine mörde- Seuche aus, die bald auch die in den umliegenden Ortschaften ge- n Rinder ergriff und in kurzer Zeit zahlreiche Opfer forderte.

ollinger (1) der die Seuche an Ort und Stelle eingehend studierte, te bald, dass es sich nicht, wie man anfänglich vermutet hatte, ilzbrand, sondern um eine bisher nicht beschriebene und wahr- ich jenem zugerechnete neue Krankheit, um eine »neue Wild- inderseuche«, wie Bollinger sie in seiner Broschüre (1) nennt, te.

eitdem ist die Seuche mehrfach unter dem Wild und Rindvieh sowohl tschland, als auch im Auslande beobachtet worden.

er Mangel einer näheren Bezeichnung veranlasste Hueppe (12), die nach ihrem Charakter als »Septicaemia haemorrhagica« zu nen. Indes hat diese Nomination allgemeine Aufnahme nicht ge- .

Dieckerhoff bezeichnet die Seuche nach dem Vorgange Fra
und auch Hueppes (12) kurzweg als »Wildseuche«. Die Mehr
Autoren hat sich für diesen Vorschlag entschieden.

Die Wildseuche stellt eine spezifische akut verlaufende ver
Infektionskrankheit des Hochwildes, insbesondere der Hirsche, d
schweine und der Rehe dar, die mit Vorliebe auch das Rind befä
den Haustieren sind noch die Ziegen, die Hausschweine und d
für den Infektionsstoff empfänglich; während sie der künstlichen
regelmässig in kürzester Zeit erliegen, erkranken diese Tiere do
den bisherigen Erfahrungen nur selten nach der natürlichen I
Dagegen sind Schafe so gut wie unempfänglich; Erkrankungen
natürlicher Ansteckung sind noch niemals beobachtet und auch die
scheint nur schwer zu haften, wie die ganz entgegengesetzten V
ergebnisse von Bollinger (1) und Franck (8) zeigen.

Die Seuche nimmt unter den Wildständen stets eine bedrohli
breitung an und hat dann regelmässig seuchenhafte Erkrankungen u
Haustieren, vor allem den Rindern, der Umgebung im Gefolge. Sel
tritt sie auch ohne vorausgegangene Erkrankungen des Wildes in F
beständen auf, aber stets nur als enger begrenzte Enzootie oder
als sporadisches Vorkommnis.

Die Wildseuche charakterisiert sich nach den bisherigen Erfa
als eine perakut verlaufende Septicämie mit vorwiegender Erkrank
wisser Organe.

Stets ist der Intestinaltraktus, insbesondere die Magen- und v
die Darmschleimhaut Sitz schwerer entzündlicher Prozesse meist h
gischen Charakters; daneben finden sich in allen serösen und
häuten und den meisten Organen mehr oder weniger zahlreiche h
gische Herde. Zugleich kommt es nun regelmässig zur Entw
heftiger entzündlicher Prozesse, die sich bald in den Brustorgan
in der äusseren Haut und Unterhaut des Kopfes und Halses, de
brust und mitunter auch der Gliedmaſsen, sowie in den Kopfschlei
etablieren und zur Ausbildung schwerer pneumonischer, pleuritis
perikarditischer Veränderungen oder foudroyanter, sich zu den
kolossalsten Formen entwickelnder Erysipele führen.

Unter hochgradigen Krankheitserscheinungen tritt der Tod i
36 Stunden, oft, namentlich bei vorwaltender Erkrankung der Bru
erst in einigen bis zu 5—6, ja in vereinzelten Fällen selbst bis
8 Tagen [Putscher (19)] ein. Das Blut ist ohne Veränderunger
Regel, wie bei allen asphyktischen Todesarten, dunkel, niemals a
artig; die Milz ist nicht geschwollen, die grossen Parenchyme s
geschwollen und von Hämorrhagieen durchsetzt.

ntsprechend der Lokalisation der entzündlichen Prozesse ist es nach
.gers (1) Vorgang üblich geworden, von einer pektoralen und
ıematischen Form der Wildseuche zu sprechen, während der Vor-
Hueppes (12), die gastro-enteritischen Prozesse gleichfalls zur Auf-
; einer besonderen — der intestinalen — Form zu verwerthen, aus
runde allgemeinen Anklang nicht gefunden hat, weil, wie insbe-
schon Bollinger und Franck (8) hervorgehoben haben und die
Erfahrung gelehrt hat, diese »Form« eine stete Begleiterin
.den anderen ist, oder vielmehr überhaupt sozusagen das Wesen
Rede stehenden schweren Septicämie ausmacht. In der That dürfte
lie Anschauung Kitts (15) zutreffen, wonach sich die Krankheit in
gel als eine schwere Intestinalmykose charakterisiert; die besondere
nung der beiden genannten Formen besitzt somit nur eine unter-
ete Bedeutung. Im Einklang damit stehen auch die neuesten Be-
ıngen Hoffmanns (11), die eine scharfe Trennung einzelner Formen
ldseuche überhaupt nicht zuliessen.

ie Mitteilungen sämtlicher Berichterstatter lassen erkennen, dass die
in sehr vielen Fällen eine grosse Ähnlichkeit mit Milzbrand
Insbesondere der stürmische Verlanf, die umfangreichen entzünd-
Ödeme an den Weichteilen des Kopfes und Halses und die viel-
hämorrhagischen Prozesse legten diesen Verdacht nahe genug. Zwar
die dem Milzbrand charakteristischen gewaltigen hämorrhagischen
ıngen der Milz und die eigentümliche teerartige Beschaffenheit des
und auch der weitere Verlauf der Seuche, insbesondere das Vor-
der pneumonischen Prozesse und die hohe Empfänglichkeit der
ıe sprechen eindringlich gegen diese Annahme. Immerhin konnte
ɛr entscheidende Beweis, dass es sich um eine selbständige und von
ilzbrand verschiedene Seuche handelte, nur durch das Studium der
gie und der Pathogenese dieser eigenartigen Seuche erbracht werden.
hnliche Erwägungen leiteten auch Bollinger. Zwar blieb ihm die
nis des Ansteckungsstoffes selbst noch verschlossen, wohl aber konnte
hweisen, dass der Milzbrandbazillus weder im Blute noch in den
ıischten Gewebssäften der gestorbenen Tiere anzutreffen war, und
lie für die Diagnose des Anthrax feinste und kaum jemals versagende
die Impfung, die in zweifelhaften Fällen in geeigneten Impftieren
die charakteristischen Bazillen erzeugt«, zwar regelmässig den Tod
pftiere bedingte, aber bei der mikroskopischen Prüfung der Kadaver
pflinge auf Milzbrandbazillen jedesmal ein negatives Resultat hatte.
n wiesen die Bollinger'schen Impfversuche die hohe Infektiosität
ankheitsprodukte bei jeder Art der Einverleibung schlagend nach.
le Mengen solchen Materials töteten Kaninchen in wenigen Stunden;

ein mässiges Ödem an der Impfstelle und zahlreiche Blutunge
inneren Organen waren die einzigen anatomischen Veränderungen.
Tiere dagegen, insbesondere Rinder und Schweine, starben in 1–
und boten genau dasselbe klinische und anatomische Bild wie
natürlichen Krankheit erlegenen. Auch Ziegen und Schafe kon
ziert werden, ein Huhn und ein Hund dagegen nicht. Durch g
obachtungen und Versuche konnte Bollinger feststellen, dass d
liche Seuchengift verschleppbar und impfbar war, dass es an all
des Körpers, besonders aber im Blut, in den spezifischen Kran
dukten und im Darminhalt haftete und sich auf endogenem V
mehrte; die Frage der ektogenen Entwickelung dagegen lässt B
offen. Über den ursächlichen Erreger selbst äussert sich Bolling
dass er »wahrscheinlich aus einem im Blut vorhandenen, aber
nachweisbaren, pflanzlichen Mikroparasiten (Spaltpilz), der jedoch
bekannten Stäbchenpilzen des Milzbrandes keine Ähnlichkeit hat«
und fügt hinzu, dass die Seuche das »merkwürdige und selten
einer autochthonen Entstehung« biete.

Ähnliche Resultate erzielten Friedberger (9) und Franc
deren Impfversuchen (Franck) sich indes Schafe vollkommen un
lich zeigten, während Pferde und Kaninchen wie in den Bolling
Versuchen starben. Auch diese Forscher konnten in keinem F
brandbazillen nachweisen; dagegen fanden sie im Serum der Ödem
kokken und kleine Stäbchenbakterien, während das Blut in
Zustande frei von Bakterien war; die in einem solchen anfänglich
freien Deckglaspräparat nach 24stündigem Liegen von Franc
Friedbergers Notiz in 9) gefundenen Bazillen sind zweifellos
bakterien gewesen.

Endlich betont auch Putscher (19) in seinen ersten Refe
vollständige Fehlen der Milzbrandbazillen und somit die Notwendi
Scheidung der beiden Krankheiten; erst später (1882) als von
Seiten über die mikroskopischen Befunde kleiner glänzender K
berichtet wurde, glaubte er, diese als Vorstufen späterer Milzbra
ansehen zu sollen; indes entsprechen seine diesbezüglichen Ausf
über malignes Ödem und die Metamorphose der Milzbrandbaz
schon Kitt (15) hervorhebt, selbst dem damaligen Stande der b
gischen Wissenschaft so wenig, dass sie am besten mit Stillschwei
gangen werden.

Von entscheidender Bedeutung waren erst die Untersuchu
Kitt (15). Im Jahre 1885 konnte dieser Forscher der Gesells

›logie und Physiologie in München mitteilen, dass es ihm gelungen
ı ursächlichen Erreger einer in der Gegend von Simbach unter den
n, Schweinen und Pferden beobachteten, mit der Bollinger'schen
seuche offenbar identischen enzootischen Krankheit aufzufinden, und
r denselben rein gezüchtet in Händen habe. Sowohl im Blut wie
ı Organen konnte Kitt ausnahmslos, meist in überraschender
»zwischen den roten Blutscheiben liegende, den Hühnercholera- und
hensepticämiebakterien sehr ähnliche, aber etwas grössere Mikro-
men« nachgewiesen, »oft so reichlich, dass in der Umgebung einer
n Blutscheibe gleich 20 Bakterien sich zählen lassen, welche Gen-
Methylviolett und Fuchsin sehr intensiv annehmen«, wobei sie sich
ensivsten an den Polen färbten, während der zentrale Teil farblos
Etwa 0,00065 mm lang, und halb so breit, und von ovaler Gestalt,
r Sitz vorwiegend im Blutserum. Ihre Reinzüchtung gelang auf den
chlichen Nährböden mit Leichtigkeit und durch Tierversuche konnte
eststellen, dass sie genau dieselbe pathogene Wirkung besassen, wie
zifischen Krankheitsprodukte selber, mit denen der Experimentator
eine Reihe von Übertragungsversuchen mit kleinen und grossen
angestellt hatte, die von ähnlichen Erfolgen begleitet waren, wie
ı Bollinger und anderen Autoren mitgeteilt worden waren. Her-
eben ist, dass die von Bollinger nicht ausgeführte einfach kutane
ıg mit Spuren des virulenten Materials genau denselben Effekt hat,
subkutane Einverleibung. Nichtsdestoweniger beurteilt Kitt, an-
s der bisherigen, noch unvollkommenen Kenntnis der verschiedenen
mieformen bei den Haustieren, die Frage der Identität der von
perimentell erzeugten Infektionskrankheit mit der Bollinger'schen
ınd Rinderseuche mit grösster Reserve; gleichwohl lassen seine Be-
ıngen kaum einen anderen Schluss zu, um so weniger, als Kitt
ı den alten, noch von Bollinger im eingetrockneten Zustande auf-
ten Blutproben einen ähnlichen Befund konstatieren konnte.

ueppe (12), der mit dem ihm von Kitt übersandten Material
üfungen vornahm, konnte die Kitt'schen Angaben durchaus be-
ı und sprach sich entschieden für die Identität der gefundenen
en mit dem ursächlichen Erreger der Bollingerschen Seuche aus.

ie Kitt'schen Forschungen gaben den Anlass zur weiteren Ver-
; der Frage. In der That bestätigten die Befunde sämtlicher
ı Beobachter die Angaben Kitts. Dahin gehören die Angaben
is (13), der bei einer Enzootie der Rinder und Schweine zu ähn-
Resultaten gelangte, wie Kitt. Dieselben Beobachtungen machte
(3) in einigen Fällen sporadischer Erkrankungen von Rindern, die

ihren klinischen Erscheinungen und anatomischen Veränderun
zur Wildseuche gerechnet werden müssen.

Endlich gelangt auch van Eecke (6) bei seinen bakteri
Untersuchungen zur Ermittelung des Wesens einer in Holländis
unter dem Hochwild und dem Rindvieh wütenden, mit der W
offenbar identischen Epizootie, die dort bisher mehrfach für ei
töse Form der Rinderpest gehalten worden ist, zu denselben Er
Wenn wir von den Angaben Ziesslers (21) absehen, der in
in einem Jungviehbestande hintereinander vorgekommenen, in
Punkten der Wildseuche, in anderen dem Rauschbrand ähnlich
fällen Rauschbrandstäbchen und Bazillen des malignen Ödems
haben will, und deshalb mit seiner Diagnose zurückhält, so h
sich bei den ferneren bakteriologisch untersuchten Fällen zu
wildseucheähnliche Erkrankungen, wie sie in Deutschl
Bongartz (2) und insbesondere in Dänemark von Jense
grösserem Umfange bei dem Jungvieh beobachtet worden sind.
fanden sich dieselben Bakterien, die auch in ihrem kulturellen
und ihrer Pathogenität auf Kaninchen und Kälber (Jensen)
Eigenschaften zeigten wie die Kitt'schen, jedoch bei Schwe
Pferden nur lokale, zur Abscessbildung führende Entzündung
sachten (Jensen).

In Norditalien endlich beobachtete Piana (18) eine der W
ähnliche enzootische Septicämie der Rinder, die, wie aus den Besch
des Verfassers und den beigegebenen, indes recht mittelmäss
bildungen hervorgeht, von den von Kitt beschriebenen Bakterie
gerufen wurde; auch die Übertragungsversuche auf kleine Ve
sowohl wie auf Kalb, Esel, Schweine, Ziege, hatten raschen Tod
die anatomischen Veränderungen charakterisierten sich indes in d
sache in hämorrhagischen Prozessen ohne besondere Affek
Lungen.

Zu ähnlichen Ergebnissen führten die vortrefflichen Unters
die Oreste und Armanni (17) zur Erforschung der Ätiologie
der Einführung der Büffel in Italien im Anfange unserer Zei
unter diesen Tieren beobachteten bald en-, bald epizootisch au
unter dem vulgären Namen »Barbone« bekannten Seuche v
die sich gleichfalls als eine akut verlaufende Septicämie mit rege
schweren gastroentritischen Veränderungen, zahlreichen kleine
rhagien und Bildungen von Hautgeschwülsten charakterisie
nicht in der pektoralen Form auftritt. Nach den Besch
der Verfasser und den vorzüglichen Photographien der Bakterie
Reinkulturen handelt es sich um dieselben Mikroorganismen, wie

rieben hat. Die mit Krankheitsprodukten gestorbener Büffel, in der mit Blut vorgenommenen Übertragungsversuche, die bei Büffeln, ern, Schweinen, Schafen, Tauben und kleinen Vögeln positiv, bei en und Fröschen negativ ausfielen, riefen übrigens stets die bei atürlichen Erkrankungen beobachteten Veränderungen hervor, niemals kamen pneumonische und pleuritische Prozesse zur Entwickelung,

Im verflossenen Jahre ist nun die Wildseuche wieder in Deutschland dem Rot- und Damwild und zwar in gleich heftiger Weise auf-en, wie im Jahre 1878, und auch diesmal wurden die Beobachtungen s, wie aus den Angaben Hoffmanns (11), soweit sie sich auf die Professor Lüpke ausgeführten bakteriologischen Untersuchungen be-, hervorgeht, vollauf bestätigt.

Es dürfte somit kein Zweifel darüber bestehen, dass von Kitt beschriebenen Mikroorganismen thatsächlich rsächlichen Erreger der Wildseuche sind.

Eine andere Frage ist es, ob diese Bakterien eine gewisse Varia- besitzen, und unter Umständen auch Erkrankungen von geringerer sität und mehr enzootischem, ja sporadischem Charakter hervorzurufen ögen, wie jene oben erwähnten »wildseucheähnlichen« Erkrankungen, ob sie unter anderen klimatischen und sonstigen Einflüssen unter ern (Piana) oder Büffeln (Oreste und Armanni) Enzootien von wildseucheähnlichem, aber immerhin doch in mancher Hinsicht ch abweichendem Charakter bedingen können; mit einem Wort, ob iese Krankheiten und ihre ursächlichen Erreger thatsächlich identisch Die Ergebnisse der bakteriologischen Forschungen machen diese hme wahrscheinlich. Hueppe (12), der die biologischen Verhältnisse akterien eingehend studierte, geht indes noch viel weiter und spricht auf Grund genauer vergleichender experimenteller Prüfungen der rien der Wildseuche, der Schweineseuche, der Kaninchen-kämie und der Hühnercholera, deren nähere Besprechung indes nicht n Rahmen dieses Referates gehört, dahin aus, dass alle diese Krank- lediglich als verschiedene Erscheinungsformen einer durch Neigung zu hämorrhagischen Prozessen ausgezeichneten Septicämie ehen seien. Zu ähnlichen Schlüssen gelangte auch Jensen (14) auf d seiner wohl gelungenen Immunisierungsversuche an Hühnern mit Bakterien der Kälberkrankheit gegen die Hühnercholera.

Inwieweit diese möglicherweise richtigen, jedoch vorderhand nur auf imenteller Basis ruhenden Schlussfolgerungen praktische Berechtigung , muss die Erfahrung lehren. Zur Zeit weisen die in Rede stehenden en noch so erhebliche Verschiedenheiten auf und sind unsere Kennt-

nisse über die morphologischen, biologischen und pathogenen schaften der »bipolaren« Bakterien noch so wenig geklärt, dass giltiges Urteil verfrüht wäre und die Wildseuche als eine heit sui generis, erzeugt durch den von Kitt nachgew Mikroorganismus, betrachtet werden muss.

Von weit grösserem praktischen Interesse sind die weit teilungen Hueppes (12). Bekanntlich hatte Bollinger die ektogenen Entwickelung des Infektionsstoffes offen gelassen. Die keit künstlicher Kultivierung nicht nur auf den gebräuchlichen straten, sondern auch in einem an organischen Substanzen und reichen Brunnenwasser bei Zimmertemperatur und einem Feuchtigkeit enthaltenden gewachsenen Gartenboden (Hueppe), behaltung starker Virulenz in einer Reihe von Umzüchtungen (K die für die Arterhaltung wichtige Fähigkeit der Arthrosporenbildu Hueppe sie in alten Kulturen beobachtet hat, zeigen, dass die auch ein ektogenes Stadium besitzen. Zudem sprechen die pr Beobachtungen der Seuchenausbrüche und ihrer Verbreitung dafü nach spricht sich Hueppe unter kritischer Beleuchtung der kofer'schen Lehre dahin aus, dass die Bakterien der Wildse legentliche, oder nach van Tieghem und de Bary faku Parasiten sind, die indes nicht die Fähigkeit der Bildung echt formen besitzen; dass die miasmatische Entstehungsweise in de grund tritt und die Wildseuche eine ebenso ausgesprochene Bo heit ist, wie der Milzbrand. Nichtsdestoweniger unterscheidet sie diesem wesentlich dadurch, dass das kontagiöse Moment insbeso der weiteren Verbreitung der Seuche eine erhebliche Bedeutung kann und dass insbesondere bei der Wildseuche zur In vom Darm her, und zwar ohne jede Rücksicht auf die Rea Magensaftes, keine besondere Dauerform gehört; die wese Differenz vom Milzbrande liegt also nach Hueppe dar das Virus der Wildseuche im entogenen und ektoge stande für jeden der 3 allgemeinen Infektionswege infektionstüchtig ist, dass keine Abhängigkeit vom durch Bildung einer besonderen Dauerform besteh dern dass die vegetativen Bakterien allein alles können. Die Pathogenese würde sich demnach nach Huep schauung in der Weise gestalten, dass die, vielleicht ubiquitäre

[1]) Anmerkung des Herausgebers. Diese Arthrosporenbildung ist aus nicht sicher bewiesen und bisher bei den Bazillen der Wildseuche ebenso h wie in allen anderen Fällen angeblicher Arthrosporenbildung. Lubar

:hen, unter bestimmten örtlichen und zeitlichen Verhältnissen durch
viel welche epidemiologischen Einflüsse zum Parasitismus be-
n vegetativen Mikroorganismen sowohl mit der Atmungsluft als auch
r Nahrung aufgenommen, ja schliesslich auf dem Wege der Impfung
Vermittelung scharfer Gegenstände, abgebrochener Stengel, Stroh-
u. s. w., übertragen werden können und an Ort und Stelle, in
ungen, im Intestinaltraktus und in den Kopfschleimhäuten, der
und der Unterhaut zunächst ihre Wirkung entfalten und so je
lem Infektionsmodus zur Ausbildung einer der 3 Formen der Wild-
, der pektoralen, der intestinalen und der exanthematischen
.

hnlich äussern sich Friedberger und Fröhner in ihrem Lehr-
(10).

chon Bollinger betont indes, dass die pektorale und die exan-
tische Form regelmässig von hochgradiger hämorrhagischer Enteritis,
uptsächlich im Dünndarm ihren Sitz hat, begleitet wurden, sodass
n thatsächlichen Befunden eine besondere »intestinale Form« nicht
konstruiert werden konnte. Dasselbe ergibt sich aus den Mit-
gen Jakobis (13). Indem Bollinger durch Verfütterung einer
fügigen Menge (2 g) Darminhalts eines der exanthematischen
erlegenen Kalbes bei einem Stier eine in 54 Stunden tödliche, sich
ktorale Form charakterisierende Erkrankung erzeugen, und um-
t durch subkutane Einverleibung einiger Tropfen Herzblut eines
pektoralen Form gestorbenen Kalbes ein Schwein mit der regel-
, in 22 Stunden tödlichen exanthematischen Form infizieren
, erbrachte er nicht nur den schlagenden Beweis, dass die ver-
enen Formen nur der Ausdruck einer verschiedenen Lokalisation
thologischen Prozesse ein und derselben Krankheit sind, sondern er
amit auch als erster unwiderleglich nach, dass das Auftreten der
ralen Form durchaus nicht notwendig auf eine direkte
ahme des Infiziens durch Inhalation zurückgeführt
en muss. Es fragt sich daher, ob die Anschauung Hueppes,
ne wesentliche Differenz gegenüber dem Milzbrand darin erblickt,
ei der Wildseuche der Infektionsmodus durch die Atmung
eitem überwiege, zutreffend ist; in jedem Falle muss der Ver-
Hueppes, diese Anschauung damit zu begründen, dass die Wild-
sich bei epizootischem Auftreten unter dem Wilde vorwiegend als
ale Form präsentiere, sodass man die Seuche eigentlich als infektiöse
pneumonie interpretieren könne, als verfrüht betrachtet werden, da
neuesten Seuchengang unter dem Wilde in dem Sigmaringer Park
len Mitteilungen Hoffmanns die pektorale Form so gut wie gar nicht

beobachtet wurde. Ein gleiches berichtet Jacobi (l. c.) von einen
ausbruch unter den Rindern, die auf einer Waldweide den Infe
aufgelesen hatten und von denen 34 verendeten. Die Hu
Argumentation ruht also auf schwachen Füssen, und in der
auch die meisten Autoren nur wenig geneigt, diesen Infektions
zuerkennen. Dass nichtsdestoweniger die Möglichkeit ni
schlossen ist, liegt auf der Hand.

Dagegen sucht die Mehrzahl der Beobachter die Entwick
foudroyanten Erysipele auf ein direktes Eindringen des
stoffes in kleine Hautwunden oder Verletzungen in der Mauls
oder auf eine Übertragung durch Fliegen und Bremsen zurüc
Die Thatsache, dass die Seuche mit Vorliebe in der Bremsenze
spricht dafür. Es ist aber bis jetzt noch nicht sicher erwiesen,
Insekten die Träger des Infektionsstoffes sind. Andererseits
mehrfach auf den Geschwülsten Zecken gefunden; neuerdings
Untersuchungen von Smith und Kilborne (20), die den
brachten, dass die Texasseuche durch eine auf den erkrankt
schmarotzende Zeckenart (Ixodes bovis Riley), die sich mit dem
fischen Blutparasiten enthaltenden Blut vollsaugen, übertragen
Anlass, der Frage auch bei der Wildseuche experimentell näher
Jedoch haben die von Lüpke unternommenen Versuche nach
teilungen Hoffmanns kein positives Resultat gehabt. Immerl
indes die Bollinger'sche Beobachtung, wonach ein in der Nähe
fallenen Wildstückes beschäftigter Arbeiter von einem Insekt
gestochen wurde und unter bedeutender Schwellung des Fusses
schwarzer Färbung der Haut und Blasenbildung an der Stichst
haft erkrankte, jedoch wieder genas, für die Möglichkeit einer Ü
durch stechende Insekten, wenngleich es sich, wie auch Bolli
vorhebt, in diesem einen Falle sehr wohl auch um eine der ge
septischen Infektionen gehandelt haben kann. Ob dieser Infekt
indes so häufig ist, wie man wohl vielfach glaubte, oder ob nich
wie Dieckerhoff (4), Hoffmann (11) u. a. annehmen, die
vom Darm aus nach ihrem Übertritt in die Blutbahn sekundä
wickelung der Geschwulste bedingen können, wie dies nach der
den Lehre die aus gewissen Eiterungs- und sonstigen Zerfallsh
Blut übertretenden Giftstoffe beim Morbus maculosus vermöge
Zeit nicht entschieden.

In jedem Falle ist die Haupteintrittspforte des An
stoffes nach den übereinstimmenden Mitteilungen aller Berichter
Verdauungstraktus. Mit dem Futter und dem Getränk gel
den Magen und Darm, vermehrt sich in der Darmschleimhaut un

Blut, um nunmehr mit der Zirkulation in fast alle Organe des Körpers
rt zu werden. Der Sauerstoffgehalt des Blutes begünstigt seine ins
nessene fortschreitende Vermehrung und schon nach kurzer Zeit, in
künstlichen Infektionsversuchen meist schon in wenigen Stunden, tritt
ffenkundige schwere Erkrankung zu Tage; bei natürlicher Ansteckung
zt Dieckerhoff die Dauer dieses Inkubationsstadiums auf 1—2
Das Gesamtbild der durch die Wirkung der Bakterien bedingten
kheitsprozesse charakterisiert sich als eine perakut verlaufende Septi-
. Am nächsten Orte ihrer Wirkung, in der Schleimhaut des Magens
Darmes, insbesondere des Dünndarmes, rufen die Bakterien schwere
ndliche Veränderungen hervor, die in massenhafter Diapedese roter
örperchen und in dem Austritt von Leukocyten und fibrinogen-
ger Flüssigkeit aus dem fast stagnierenden Blutstrom durch die hoch-
g veränderten Wandungen der stark erweiterten Kapillaren bestehen
n Schwellung der Schleimhaut und der Submukosa, hämorrhagischen
kten, mitunter Bildung fibrinöser Massen (Friedberger u. Fröhner
und bei längerer Dauer selbst Diphtherie ihren Ausdruck finden.
Veränderungen finden sich regelmässig, je nach der Dauer der Krank-
n den verschiedensten Graden ihrer Ausbildung. Auch im Peritoneum
eren sich die entzündlichen Prozesse und bedingen oft heftige exsuda-
Vorgänge, die zur gelbsulzigen Schwellung des Gekröses und zur
mmlung grösserer Quantitäten gelblicher oder gelbrötlicher Flüssigkeit
r Bauchhöhle führen.

Zugleich äussern die sich lebhaft vermehrenden Bakterien in
Kapillaren aller serösen und Schleimhäute und in den Organen ihre
gen entzündungserregenden Eigenschaften und führen zum Auftreten
sser punkt-, strich-, fleck- und herdförmiger Hämorrhagien in jenen
en, im Verlauf der Koronararterien, im Endokard in der Nähe der
armuskeln, in den Skelettmuskeln und fast allen Organen, sowie
rüben Schwellung der Leber und Nieren; jedoch bedingen sie nur
st selten das Zustandekommen eines erheblichen, nie-
eines hämorrhagischen Milztumors.

Bei grosser Virulenz der Bakterien tritt der Tod ein, bevor sich
re Veränderungen ausbilden können, ja bisweilen, bevor die patho-
hen Prozesse die geschilderte Höhe überhaupt erreicht haben.

In anderen Fällen dagegen bedingt der mit der Zirkulation auch in
rustorgane geführte Infektionsstoff schwere entzündliche Prozesse
n Lungen, der Pleura und dem Herzbeutel. Welche Umstände
er entscheiden, ob eine Affektion der Brustorgane zustande kommt,
sich nach den bisherigen Erfahrungen nicht mit Sicherheit ent-

scheiden. Nach den Angaben der meisten Autoren nimmt die
Form der Erkrankung bei Rindern einen mehr protrahierten, e
zu 6—8 Tagen, dauernden Verlauf, und auch beim Wilde sc
soweit man aus den anatomischen Merkmalen schliessen kann, e
in maximo in 5—6 Tagen, letal zu endigen (Bollinger l. c.).
zeichnen sich erfahrungsgemäss manche Seuchengänge durch
wiegen der pektoralen, andere durch das Vorherrschen der exa
tischen Form aus. Ob das Wild noch eine besondere Dispo
die Erkrankung der Brustorgane besitzt, wie in Übereinstimm
den 1878er Beobachtungen Bollingers die Angaben der Aut
muten lassen, erscheint, wie schon oben ausgeführt wurde,
neuesten Beobachtungen Hoffmanns zweifelhaft. Danach ha
Anschein, als ob der Grund für das Zustandekommen der entz
Prozesse in den Brustorganen in einer etwas geringen Viru
Bakterien zu suchen sein dürfte.

Die Pathogenese dieser Veränderungen vollzieht sich, wi
Hand der Bollinger'schen Versuche oben ausgeführt wurd
wahrscheinlich in der Weise, dass die Bakterien vom Darme a
Vermittelung der Zirkulation in die Brustorgane gelangen. A pr
daher anzunehmen, dass sie ihre Thätigkeit gleichzeitig in de
und in der Pleura derart entfalten, dass mithin pleuritische Pro
abhängig von den pneumonischen Veränderungen auftreten könne
scheinlich äussert sich indes die Reizung der mit dem Blutstro
Pleurakapillaren gelangten Bakterien in der Regel nur in der E
von punkt- und fleckförmigen Hämorrhagieen. Wohl aber finde
den kapillarreichen Lungen alle Bedingungen für das Zustand
schwerer, entzündlicher Prozesse. Leider sind die in der Litteratu
recht spärlich mitgeteilten Sektionsbefunde nur von wenigen A
genau beschrieben, dass sie zu bestimmten Schlüssen rechtfertige
wohl dürfte es wahrscheinlich sein, wie auch aus den Ausf
Dieckerhoffs hervorgeht, dass die hochgradigen pleuritischen
sekundärer Natur sind und im Anschluss an schwere pneu
Veränderungen zur Entwickelung gelangen.

Die durch die Reizung der freilich auf anderem Wege in di
gelangten Bakterien bedingten entzündlichen Prozesse laufen höc
scheinlich in ähnlicher Weise ab, wie wir es von der infektiösen P
der Pferde, der Brustseuche, kennen. Je nach der Intensität de
und nach der Dauer der Krankheit findet man dementsprechen
und kleinere Abschnitte der Lungen im Stadium catarrhale oder
Hepatisation. Während indes bei der Pferdelunge die schlaff
sation vorherrschend ist, besitzen die hepatisierten Teile der der W

nen Tierarten infolge stärkerer Füllung der Alveolen und fädiger nung des Fibrins eine derbe Beschaffenheit und eine granulierte ttfläche. Zugleich entfaltet der Infektionsstoff seine entzündungser-den Eigenschaften auch im interstitiellen Gewebe und bedingt eine hebliche ödematöse Infiltration desselben. Der Reichtum der Rinder- an diesem Gewebe bringt es mit sich, dass die Schnittfläche eine se — von allen Beobachtern betonte — Ähnlichkeit mit den bei ungenseuche beobachteten Veränderungen aufweist. Doch cha-isieren sich die pneumonischen Veränderungen bei der Wildseuche, lie Berichterstatter (Kitt, Friedberger und Fröhner) hervor-, durch ihre Gleichaltrigkeit, bedingt durch die kurze Krank-auer und die gleichzeitige Einwirkung der durch den Blutstrom in erschiedenen Lungenabschnitte geführten Bakterien. Bei grösserer enz der Bakterien — und das ist die Regel — wird aber die Alteration Kapillarwandungen so gross, dass es zur Entstehung wallnuss- bis eigrosser (Dieckerhoff) entzündlicher hämorrhagischer rkte kommt, die sich durch ihre bekannte Beschaffenheit auszeichnen. re Veränderungen an diesen hämorrhagisch infarcierten Teilen, wie s Folgen der durch die Hämorrhagie zumeist bedingten Mortifikation ewebe von der Brustseuche der Pferde bekannt sind, sind, soweit itteraturangaben reichen, bisher nicht beobachtet, da der Tod regel-g in kurzer Zeit eintrat.

Von den peripher gelegenen pneumonischen Herden greift der ent-iche Prozess auf die Pleura über, die sich mitunter nur im Bereiche krankten Lungenabschnittes mit fibrinösen Beschlägen bedeckt und nliches Aussehen gewinnt, wie wir es von den leichteren — nicht rhagischen — Formen der Brustseuche (Friedberger-Fröhner's pneumonischen Formen) kennen; ein treffliches Beispiel hierfür bietet on Friedberger (9) klinisch und von Bonnet (ebenda) anatomisch iebene Fall; in dem von Franck (8) mitgeteilten, mit dem Bon-chen wörtlich übereinstimmenden Sektionsbericht handelt es sich um lben Fall. Viel häufiger aber bildet sich nach den übereinstimmen-Iitteilungen der Berichterstatter eine ausgebreitete ein- oder bei-tige serös-fibrinöse Pleuritis aus. Es hat aber den Anschein, das Zustandekommen dieser schweren Veränderungen nicht, wie bei der Brustseuche der Pferde, notwendig auf das Angrenzen hämor-ch infarcierter oder gar, wenn man einmal die Kürze der Krankheits- unberücksichtigt lässt, auf den Durchbruch solcher, der Nekrose und chung verfallener Herde zurückgeführt werden muss; denn in dem ach erwähnten Fütterungsversuch fand Bollinger die vordere der linken Lunge im Übergange zur roten Hepatisation und zugleich

eine umfangreiche doppelseitige exsudative Pleuritis und auch
nicht sehr vollständigen Beschreibungen Mitteldorfs (16) und
lassen ein ähnliches Verhältnis erkennen. Über die Intensität
Ausbreitung der pleuritischen Prozesse entscheidet also augen
nicht ausschliesslich der Grad der pathologischen Prozesse in ein
die Pleura grenzenden Herden, sondern auch die Ausbreitung der
nischen Prozesse überhaupt.

Zu gleicher Zeit bedingen die Bakterien im Herzbeutel das
kommen exsudativer Prozesse, die zur Bildung fibrinöser Massen
Ansammlung von Flüssigkeit in dem Perikardialsack führen.

Die vom Darm aus mit dem Blutstrome in alle Teile de
geführten Bakterien entfalten ihre pathogenen Eigenschaften in
sonderem Mafse in der Haut und Unterhaut und den Schleimh
Kopfes und führen, indem sie eine ausserordentlich heftige E
rein seröser, oder serös-hämorrhagischer, mit einzelnen weissen
perchen gemischter Flüssigkeit und stellenweise massenhafter
roter Blutkörperchen bedingen, in kürzester Zeit zum Auftreten
von zahlreichen hämorrhagischen Herden durchsetzter entzündlich
die nach Bollinger vorwiegend im Kehlgang, im Zungenparen
Hals, Triel überhaupt in sämtlichen Weichteilen des Kopfes i
haben. Nicht selten erstrecken sich die nach Bollingers Beob
oft 15—20 cm dicken ödematösen Schwellungen bis auf die Sch
die Unterbrust, ja nach den neueren Beobachtungen Hoffman
sind auch die Innenflächen der Hinterschenkel häufig Sitz de
Eine Schwellung der regionären Lymphdrüsen wird nach Diec
regelmässig beobachtet.

In welcher Weise sich umgekehrt die Pathogenese gestaltet,
Aufnahme der Bakterien durch kleine Verletzungen oder durch Ve
stechender Insekten direkt in die Haut oder in die Kopfschleim
folgt, die beschriebenen, die exanthematische Form charakter
Prozesse mithin primärer Natur sind, und die sich in diesen e
Partien ins ungemessene vermehrenden Bakterien von hier aus
Blutstrom den ganzen Organismus überschwemmen, bedarf nach
sagten keiner näheren Ausführung.

6.

# Milzbrand bei Tieren.

Von

**H. Foth,** Berlin.

---

## Litteratur.

loing, Les spores du bacillus Anthracis sont réellement tuées par la lumière. Compt. d. h. de l'ac. d. sciences 1887, No. 10.

rdach, Recherches sur la fonction de la rate dans les maladies infct. Annales de stitnt Pasteur 1891, No. 1.

umgarten, Jahresber. der path. Mikroorganismen.

isswänger, Der Milzbrand in Württemberg und seine Verbreitung. Repertorium Tierheilk. LI, 1890.

llinger, Milzbrand. Repertorium d. Tierheilk., LI, 1888, Heft 3.

rselbe, Über die Regenwürmer als Zwischenträger des Milzbrandgiftes. Arbeit aus path. Institut zu München 1886.

auell, Versuche und Untersuchungen betr. d. Milzbrand. Virchows Archiv 1857, 8, 1865 u. 1866.

chner, Über die Ursache der Sporenbildung beim Milzbrandbazillus. Centralbl. f. teriologie. IIX, No. 1.

ookshank, Anthrax in swine. The journal of comparat. pathol. and therapeutics 1888.

mmann, Die Gesundheitspflege der landwirthschaftlichen Haussäugetiere. Berlin rey) 1886.

vaine, Recherches sur les infusoires du sang dans la maladie connue sous le nom sang de rate. Compt. rend. de l'ac. d. sciences 1863.

ckerhoff, Lehrbuch der spez. Pathologie u. Therapie für Tierärzte, Bd. I, 2. Aufl. Bd. II, Lieferung 1. Berlin (Hirschwald) 1891.

derlen, Über den Durchtritt von Milzbrandsporen durch die intakte Lungenoberhe des Schafes. Deutsche Zeitschr. f. Tiermed. Bd. XV, 1889, S. 50.

ltz, Experiences démonstrants que dans certaines conditions le virus charbonneux ténue dans la terre. Compt. rend. h. d. l'ac. sciences 1886.

14. Foth, Zusammenfassender Bericht über die neueren für die Tierheilkunde vollen Fortschritte auf dem Gebiet der Bakteriologie und Seuchenlehre. D schrift f. Tiermed. u. vergl. Pathologie, XXI, Heft 1/2, vergl. Johnes Fussn Abhandl., S. 142.
15. Frank, G., Über den Untergang der Milzbrandbazillen im Tierkörper. Bakteriol., IV, No. 23.
16. Frank, G. und Lubarsch, O., Zur Pathologie des Milzbrandes bei Mee und Kaninchen. Zeitschr. f. Hygiene, XI, 1891, Heft 2.
17. Friedberger und Fröhner. Lehrbuch der spez. Pathologie und Therap säugetiere, Bd. II, 3. Aufl. Stuttgart (Enke) 1892.
18. Heusinger, Die Milzbrandkrankheiten der Tiere und des Menschen. Er
19. Hoffa, Die Natur des Milzbrandgiftes. Wiesbaden 1886.
20. Johne, Zur Kenntnis der Morphologie der Milzbrandbazillen. Deutsche Tiermed. u. vergl. Pathologie, XIX, S. 244. Derselbe, Zur Färbung de bazillen. Ibid. XX, S. 426 u. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1894, No. 35
21. Derselbe, Über die Entwicklung von Milzbrandsporen im Kadaver. Jah das Veterinärwesen im Königr. Sachsen f. d. Jahr 1885.
22. Karlínski, Zur Kenntnis der Verbreitungswege des Milzbrandes. Centr teriologie V, No. 1.
23. Kitt, Neueres aus dem Gebiet der Bakteriologie und Seuchenlehre. M prakt. Tierheilk., V, S. 216.
24. Klett, Beiträge zur Morphologie des Milzbrandbazillus. Inaug.-Diss., Deuts Wochenschr. 1894, No. 41—42. Derselbe, Zur Frage von der Morpholog brandbazillus. Ibid. No. 9.
25. Koch, Robert, Die Ätiologie der Milzbrandkrankheit, begründet aus der E geschichte des Bacillus anthracis. Cohns Beiträge zur Biologie der Pflanzen und 1876, Heft 3 — und spätere Veröffentlichungen.
26. Koch, W., Milzbrand und Rauschbrand. Sammelwerk der deutschen Chiru roth-Linke, Lieferung 9, 1886.
27. Kunze, Mitteilungen aus den Berichten der Bezirkstierärzte. Jahresber. ü rinärwesen im Königr. Sachsen f. d. Jahr 1888.
28. Lehnert, ebenda 1888, S. 48. Derselbe, ebenda 1889, S. 46.
29. Lemke, Über das Verhalten des Bacillus anthr. zum Milzbrand und über da desselben resp. seiner Sporen von den Lungenalveolen in die Blutbahn. R dem Gebiete der Tiermed. 1887, No. 43.
30. Lüpke, Zur Morphologie des Milzbrandbazillus. Repertorium der Tierhe 1891, S. 71.
31. Malzew, Der Einfluss des Lichts auf Anthraxkulturen. Compt. rend. des Ch rinär-Instituts; nach einem Referat im Jahresber. über die Fortschritte auf der Veter.-Med. von Ellenberger, Schütz XI, S. 25.
32. Müller, Der Milzbrand der Ratten. Fortschr. der Med. 1893, No. 6 u. 8
33. Oemler, vergl. Dammann Gesundheitspflege u. a.
34. Peuch, Milzbrand bei Schweinen. Revue vét. 1887. Nach einem Referat i über die Leist. auf dem Gebiete d. Veter.-Med., VII, S. 13.
35. Pollender, Mikroskopische Untersuchungen des Milzbrandblutes. Cas jahresschr. 1855.
36. Rembold, Zur Ätiologie des Milzbrandes. Zeitschr. f. Hygiene, IV, 1888
37. Derselbe, Weiterer Beitrag zur Milzbrandätiologie. Ibid., V, Heft 3.

äsanzew, Über Blutgase beim Milzbrand. Petersburger Archiv f. Veter.-Med. 1889. ch einem Referat im Jahresber. etc. der Veter.-Med., IX, S. 26.
rselbe, Analyse des Blutes am milzbrandleidenden Schafe in Bezug auf Gase und lere chemische Bestandteile. Compt. rend. des Charkower Veterinär-Instituts 1891. ch einem Referat im Jahresber. etc. der Veter.-Med., XI, S. 26.
hrschneider, Experimentelle Untersuchungen über die bei Fröschen durch Verlen in höherer Temperatur erzeugte Disposition für Milzbrand. Beiträge zur pathol. atomie u. zur allgem. Pathologie von Ziegler, IX, Heft 3.
ux, Bactéridie asporogène. Annales de l'institut Pasteur 1889, No. 1.
hleg, Mitteilungen aus den Berichten der Bezirkstierärzte. Bericht über das Veter.-sen im Königr. Sachsen f. d. Jahr 1889, S. 49.
hottelius, Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenk., IV, S. 708.
tarski, Untersuchungen über das Anthraxgift. Petersburger Archiv f. Veter.-Med. 36. Nach einem Referat im Jahresber. über die Leistungen u. Fortschritte auf dem biet der Veter.-Med. zu VI, S. 15.
ombitás, Beitrag zur Frage des Schweinemilzbrandes. Veterinarius 1889 (ungarisch). ch einem Referat im Jahresber. etc. der Veter.-Med., IX, S. 27; ferner österr. Monatsrift von Koch 1889.
ald, Das Vorkommen und die Entstehung des Milzbrandes. Halle 1862.
chokke, Milzbrand bei Schweinen. Schweizer Archiv f. Tierheilk. 1887.

Es unterliegt wohl kaum einem Zweifel, dass die bis in das Altertum nden Aufzeichnungen der Chronisten über »grosse und allgemeine erben« zu einem grossen Teil auf den Milzbrand zu beziehen Ja nach unserer heutigen Kenntnis des Wesens dieser Seuche der Annahme nichts entgegen, dass der Milzbrand auch in vorscher Zeit, solange die geologischen und meteorologischen Verhält-nicht wesentlich verschieden von den heutigen waren, unter dem geherrscht habe.

Doch ist es ausserordentlich schwierig, selbst noch aus den historischen eferungen des Mittelalters und den kurzen, oft übertriebenen Aufungen in den Einzelfällen die Art der Seuche nur mit einiger heit zu ermitteln.

Erst im vorigen Jahrhundert gelang es allmählich, den Begriff des andes mehr zu umgrenzen. Die Erfahrungen des 18. Jahrhunderts ihren Ausdruck in der Lehre Chaberts, der der Neigung seiner folgend, die diagnostischen Schwierigkeiten durch Zerlegung der heiten in eine Anzahl von Erscheinungsformen zu vermindern, de Formen unterschied:

1. Charbon essentiel, die Karbunkel- oder Anthraxgeschwulst; hierzu zählt er als Unterarten den Karbunkel an der Brust, der Schulter und am Rippenkörper, ferner am Kopfe und an den Gliedmafsen, die Karbunkel im Maul (Glossanthrax), die schwarzen Geschwülste in der Haut, den weissen Karbunkel (Charbon blanc). Nach den

Beschreibungen der Symptome scheint hierzu auch de
brand gerechnet worden zu sein; ferner sind eine Reihe
von Glossanthrax und Charbon blanc zweifellos auf Wild
beziehen.

2. Charbon symptomatique; die Karbunkel sollen erst 6—48
nach dem Beginn der fieberhaften Erkrankung auftreten
3. Fièvre charbonneuse, Charbon intérieur; Verlauf ohn
Karbunkeln und nun seuchenartig. Nach Chabert
sollte ein eigentümliches Gift (Humeur charbonneuse) d
durchdringen und am Orte seiner Ablagerung Gangrän

In ähnlicher Weise zerlegten auch die deutschen Autoren
brand in eine Reihe von Formen. So rechnet Veith zu den
als Sammelbegriff gewählten »Anthraxfiebern«:

1. Den genuinen Anthrax mit den Unterarten des Anth
des Anthraxkarbunkels und anderweitiger Krankheitsersch
2. den Zungenmilzbrand;
3. den Halsanthrax (Bräune) der Schweine und
4. den Rotlauf bei Schafen und Schweinen.

Veith und mit ihm die Autoren der folgenden Jahrzehnt
eine Milzbranddyskrasie als das Wesen der Krankheit an.

Später schied Hering das Anthraxfieber in: 1. Milzb
2. rotlaufartige, 3. tuberkulöse und pustulöse, 4. minder bekannt
(die Jaswa u. a.) und Körber sowie auch Haubner untersch
Anthrax acutissimus, das Milzbrandfieber mit langsamerem Verlau
Milzbrand mit Karbunkeln, während Spinola Milzbrandfieber, 
rotlauf, Milzbrandbeule und Milzbrandpustel kannte.

Über die Ätiologie und Pathogenese des spontanen M
herrschten bis sur Mitte dieses Jahrhunderts nur sehr unk
stellungen.

Hervorgehoben zu werden verdient, dass schon 1855 Lau
wie Dieckerhoff (12) mitteilt, in einer Kritik der Berichte der
beamten zu dem Resultat kam, dass beim Milzbrand die Säfte
chemische Schädlichkeit wirken, sondern dass in ihnen ein wa
tagium verborgen liege«. Heusinger (18) betrachtete 1850 als
Ursache die Malaria, hält aber jeden Milzbrand, auch den du
matische Infektion entstandenen, für kontagiös, während Vir
die Malariatheorie dahin präzisierte, dass, entsprechend ihrer E
aus einem septischen Ferment auch die ganze Krankheit der
septischen Charakter trage.

Die bakteriologische Erforschung beginnt mit der Be
Pollenders (35), der im Blute milzbrandkranker Tiere feine

e Gebilde sah. Bald darauf und unabhängig von ihm machte
ll (7) auf dieselbe Erscheinung aufmerksam. Beide erkannten
die pflanzliche Natur, also das dem Körper fremdartige dieser Ge-
Es ist das Verdienst Davaines (11), zuerst 1863 die Beziehungen
Stäbchen zu der Krankheit bestimmt behauptet und durch eine
vortrefflicher Versuche, insbesondere durch Übertragungen stäbchen-
n und stäbchenfreien Blutes auf andere Tiere auch sehr wahrschein-
macht zu haben. Alle Zweifel wurden aber endgiltig beseitigt durch
nbrechenden Forschungen R. Kochs (25), die nicht nur die Milz-
rage mit einem Schlage in fast vollendeter Weise lösten, sondern
ch zum Ausgangspunkt seiner weiteren glänzenden Forschungen, so-
erhaupt der Entwickelung der bakteriologischen Wissenschaft wurden,
sie mit Fug als allgemein bekannt vorausgesetzt werden können.
Vohl kein anderes Bakterium ist fortgesetzt der Gegenstand gleich
r Forschung gewesen, wie der Milzbrandbazillus. Schon im Jahre
nachte Schottelius (43) darauf aufmerksam, dass der Milzbrand-
s einen ähnlichen Bau besitze, wie die Pflanzenzelle, und vor 4 Jahren
Lüpke (30), dass die bisher von R. Koch (l. c.) und nach ihm
en Autoren als 1—1,5 μ dicke und etwa 5—10 μ lange Stäbchen be-
enen Bazillen aus einer Anzahl von Gliedern bestehen, die die
ndividuen darstellen, oft nur etwa 1—2 mal so lang als dick und durch
eine Zwischenmasse von einander getrennt sind, die bei Färbung
ethylviolett häufig als mangelhaft oder gar nicht gefärbte Septen
alb der bisher als Milzbrandbazillen aufgefassten 5—10 μ (3—6 μ
garten) langen Verbände hervortreten. Die satter gefärbten
en zeigten diese Segmentierung nicht; dadurch erklärt es sich, dass
Erscheinung bisher nicht beobachtet worden war. In der That
die Bildung mehrerer Sporen innerhalb eines der früheren Bazillen,
Lüpke also eines Verbandes, dafür, dass jene kleinen Abschnitte
zte Einheit der vegetativen Milzbrandkeime darstellen.
ntscheidend griff in die Frage vor kurzem Johne (20) ein, dessen
uchungen die Lüpke'schen Beobachtungen bestätigten und er-
en und der sie für die praktische Milzbranddiagnose verwertete.
Nach Johne ist der Milzbrandbazillus, wie er bisher beschrieben
keine individuelle Einheit, sondern eine stäbchen- oder fadenförmige
oder Kolonie einzelner Bakterienzellen, die durch eine den Zellen-
d von aussen umschliessende Gallerthülle zusammengehalten, unter
er durch kurze Zwischenräume, Lücken, von einander getrennt sind.
Lücken entstehen nach Johne durch ein geringes Auseinander-
n der durch die Teilung der Bakterienzellen entstehenden neuen

Johne erbrachte aber durch Anwendung einer geeignete deren Besprechung indes nicht in den Rahmen dieses Refer den Beweis, dass die bisher von den Autoren beschriebene ko senkung an der Endfläche der Bakterienzellen nicht besteht, vielmehr gerade abgestutzt, häufiger sogar flach abgerundet die gleichfalls bisher als eines der charakteristischsten Merkmal brandbazillus beschriebene kolbige Anschwellung seiner Enden Johne nur ausnahmsweise und zwar nur an den Zellen wahr die im Begriff sind, sich zu teilen und die sich infolgedess Mitte einschnüren, um so eine Endverdickung nur vorzutäus besondere dieser letztere Punkt ist mehrfachem Widerspruch insbesondere von seiten Kitts (23), der daran festhält, dass nicht so ausnahmsweise auftretende Erscheinung sehr wol charakteristischsten Merkmalen des Milzbrandbazillus gehöre u den von Schmorl gefertigten, von Johne seiner Arbeit be Photogrammen, die doch der gegenteiligen Ansicht zur Stütze die an mehreren Bazillen aufs deutlichste in die Erscheinung träten dings zutrifft. Im Übrigen erkennt Kitt die hohe Bedeutung d schen Beobachtungen voll und ganz an.

In mehreren Mitteilungen, insbesondere in einer Inaugural berichtet ferner Klett (24) über die von ihm mit Hilfe besond versuche ermittelten morphologischen Verhältnisse der Milzbra die Klett'schen Resultate unterscheiden sich insofern Schottelius (l. c.), als er das von jenem als Kern bezeichne Gebilde als »Kernkörperchen« oder »Kernstäbchen«, den Sch schen eigentlichen Protoplasmakörper des Bazillus als »Segm »Kerne« und die von jenem und auch von Johne als eine G betrachtete äussere Hülle als »Protoplasmahülle« bezeichnet. D plasmahülle ist nach Klett ein Produkt der Retraktion des P körpers, während sie nach Johne und Schottelius einen »d des Micrococcus tetragenus und ascoformans, sowie des Fried schen Pneumobakteriums gleichartige und gleichwertige Kapse die durch die chemische Einwirkung des Blutserums auf die A der Kapselmembran zu entstehen scheint« (cf. 14). Für die J Auffassung spricht ausser der eigentümlichen oft enormen Ve der Hülle oder Kapsel bei Essigsäurebehandlung insbesondere sache, dass die Darstellung dieses Gebildes in analoger Weise w genannten kapseltragenden Bakterien nur an den aus frische und aus den Kulturen in flüssigem oder dem Konde erstarrten Blutserums entnommenen Bazillen gelingt, wä jenigen aus anderen Kulturen niemals, wie auch Klett diese Eigentümlichkeit besitzen.

)er Beweis für die Richtigkeit einer dieser Auffassungen bleibt weiterer Forschung vorbehalten. In jedem Falle ist die leichte eisbarkeit dieses übrigens von Serafini (3) entdekten kapselartigen es von frischen Blut- etc. Präparaten nunmehr das wichtigste stische Hilfsmittel geworden. Die mehr auf möglichste Verein- g der Methode hinauslaufenden Arbeiten der genannten Forscher euerdings auch Lüpkes finden an anderer Stelle eingehendere chung.

Vie schon R. Koch zeigte, gedeiht der Milzbrandbazillus nicht nur n gebräuchlichen Nährböden, sondern auch auf den verschieden- en Gebilden meist pflanzlicher Natur, Aufgüssen von Heu- oder stroh, stark mehlhaltigen Sämereien jeder Art, besonders Weizen, iben, roten und Futterrüben u. s. w. in trefflichster Weise. Ebenso- wählerisch ist er in der Wahl der übrigen Lebensbedingungen; he Sauerstoffzufuhr, eine mässige Menge von Feuchtigkeit und e Wärme von 15—40° C., Verhältnisse wie sie im Sommer an der rfläche gewöhnlich angetroffen werden, genügen vollanf, um ihn llen Entfaltung seiner Entwickelungsfähigkeit zu bringen.

Iichtsdestoweniger sind diese Bedingungen nun aber weder überall u jeder Jahreszeit vorhanden; und wenn der Bazillus auch selbst Kältegraden ohne besondere Schädigung zu widerstehen vermag ıch durch eintretenden Sauerstoffmangel kaum dauernden Schaden t, so ist doch sein Gedeihen nur äusserst kümmerlich und der Austrock- endlich vermag er überhaupt nur kurze Zeit Widerstand zu leisten. ch lassen schon die Untersuchungen Kochs keinen Zweifel darüber, der Milzbrandbazillus keineswegs auf eine parasitische Lebens- angewiesen ist, sondern nur ab und zu eine Exkursion auf ein ihm s Gebiet unternimmt, zur Erhaltung der Art aber notwendig ne ursprünglichen Verhältnisse zurückkehren muss, da er nur rhalb des Tierkörpers alle hierzu erforderlichen Bedingungen vor- also als ein gelegentlicher oder fakultativer Parasit zu be- en ist.

Vie oben ausgeführt wurde, sind aber die Milzbrandbazillen nur für die Arterhaltung geeignet. In der That ist denn auch seit bekannt, dass diese Aufgabe gewissen äusserst widerstandsfähigen en, den Sporen, zufällt, die unter besonderen Umständen von den n gebildet werden. Wenn es wohl kaum einem Zweifel unterliegen dass dieser die Höhe der Entwickelungsfähigkeit bezeichnende ikationsvorgang wohl mehr als ein Produkt zwingender äusserer nde, als wie als der Ausdruck eigenen inneren Wohlbehagens der n aufzufassen ist, so ist es doch bisher nicht gelungen, die über

das Zustandekommen der Sporenbildung entscheidenden Bedi
ihrem ganzen Umfange zu erkennen. Zwar ist uns bekann
Vorgang an die reichliche Gegenwart von Sauerstoff und an
nicht unter etwa 15° und am besten nicht über etwa 35
Temperatur gebunden ist. Inwieweit die Erschöpfung des
eine Rolle spielt, ist noch immer nicht mit Sicherheit entschie
spricht der bekannte Buchner'sche (8) Versuch mit den z
Nährlösung, von denen die eine immer rechtzeitig erneuert
nur vegetative Formen enthält, die sich ohne Sporenbildung
züchten lassen, während die andere sich alsbald mit Sporen
für diese Annahme und führt Buchner denn auch zu dem S
der Grund, warum sich im Tierkörper niemals Sporen bilden,
im Sauerstoffmangel zu suchen sei, sondern vornehmlich
ein Aufbrauchen der reichlich vorhandenen Nährstoffe nicht
scheine«. Umgekehrt gelingt es aber auch unschwer, in ei
reichlichen Nährlösung, die einer weit grösseren Menge vo
noch genügen würde, umfangreiche und schnelle Sporenbildu
achten. Über die experimentellen Arbeiten von Roux (41),
land und Lehmann, die den Nachweis erbrachten, dass
sätze zu den Nährböden die Sporenbildung regelmässig verhinde
die »asporogenen« Bazillen sich gut entwickelten und nichts
Virulenz eingebüsst hatten, wird an anderer Stelle berichtet
jedem Falle ist es Thatsache, dass im lebenden Organismus u
der unverletzten Leiche eine Sporenbildung nicht eintritt;
Fleische geschlachteter milzbrandkranker Tiere können nach J
Angaben Milzbrandsporen nicht gefunden werden und nur die
derselben soll nach Schmidt-Mühlheim die Möglichkeit zur Sp
bieten.

Die ausserordentlich zahlreichen Publikationen des letzten
die die Prüfung der Widerstandsfähigkeit der Milzbrandspore
schiedensten Einflüssen gegenüber zum Gegenstand hatten und
bekannte ungewöhnlich grosse Resistenz dieser Gebilde ergaben
anderer Stelle nähere Besprechung. Für das vorliegende Referat
Interesse sein, dass nach den Untersuchungen Bollingers und
Milzbrandsporen einer andauernden Fäulnis nicht zu widerstehe
und dass nach Arloings (1) Versuchen virulente Sporen i
kulturen unter dem Einflusse des direkten Sonnenlichtes unter A
der Wärmewirkung schon in 4 Stunden ihre Entwickelu
verloren hatten; in destilliertem Wasser widerstanden sie der
länger, nach 16—30 Stunden waren sie indes auch hier vernic
Malzews (31) Beobachtungen ist die Einwirkung des zerstre

indes ohne jeden Einfluss. Ob die von Feltz (13) experimentell
lte allmähliche Abnahme der Virulenz der Sporen im Erdboden
esondere schädigende Einflüsse auch den natürlichen Verhältnissen
cht, bedarf noch weiterer Untersuchungen.

er Milzbrand ist eine der weitest verbreiteten Kankheiten; fast
Land der Erde wird von ihm heimgesucht, einige, insbesondere
hland, Frankreich, Russland, Ungarn, Ostindien und Persien in
esonderem Mafse. Vorwiegend befällt er das Rindvieh, demnächst
rigen Pflanzenfresser, insbesondere Schafe, Ziegen und das Rot-
Damwild, aber auch recht oft das Pferd. Wenig empfänglich
unde und Schweine. Lange Zeit erschien es zweifelhaft, ob echte
nderkrankungen nach natürlicher Infektion beim Schwein über-
vorkämen, umsomehr, als selbst Impfversuche nur ausnahms-
gelangen; doch dürfte es nach den neueren Beobachtungen von
kke (47), Kunze (27) und auch wohl von Trombitas (45) u. a.,
ach den durchaus erfolgreichen Impfversuchen von Peuch (34)
rookshank (9) kaum noch einem Zweifel unterliegen; und
Hunde und Katzen zuweilen selbst in grösserer Zahl erkranken
, haben die Beobachtungen Schlegs (42) gezeigt. Überhaupt hat
Anschein, als ob fast das ganze Tierreich unter gewissen Be-
gen mehr oder weniger empfänglich für den Milzbrand sei; vielfach
die meisten Vögel für völlig immun gehalten, ebenso die Fische
nphibien; es ist aber Oemler (33) gelungen, den Milzbrand mit
gkeit auf die verschiedensten Vögel und Fische zu übertragen; nur
ögel scheinen sich durchaus ablehnend zu verhalten, und dass end-
rösche in höher temperierter Umgebung, etwa im Brütschrank,
an Milzbrand erkranken [vergl. Versuche von Rohrschneider[1])
a.], ist ebenso bekannt, wie die von den Experimentatoren zu ihrer
schung beobachtete Thatsache, dass die als nahezu immun geltenden

---

Anm. des Herausgebers. Obgleich die Angabe, dass Frösche bei Säugetier-
ur an Milzbrand erkranken und sterben, sich als eine scheinbar unausrottbare Angabe
e meisten Arbeiten über Milzbrand, Immunität etc. fortschleppt, so möchte ich doch
in einem von mir herausgegebenen Werke nicht unwidersprochen durchgehen lassen.
(Untersuchungen über die Ursache der Immunität) nachgewiesen, dass die Frösche
gs dem Milzbrand, sondern nur der höheren Temperatur erliegen; denn gewöhnt
sche allmählich (während 3 Wochen) an höhere Temperaturen (35—37° C.), so bleiben
o immun gegen Milzbrand, wie nicht erwärmte Tiere. Meine Versuche haben in
Zeit durch F. Mesnil (Annales de l'Institut Pasteur 1895) völlige Bestätigung ge-
odass man eigentlich allmählich aufhören sollte, die Sage von der Empfänglichkeit
rmten Frösche für Milzbrand weiter zu verbreiten. Natürlich ist es trotzdem möglich,
nahmsweise auch Kaltblüter dem Milzbrand erliegen, wie das Fischel in einigen
n an Kröten passiert ist. Lubarsch.

weissen Ratten mitunter in ganzen Versuchsreihen nur geringe
zeigten, wie schon Löffler und neuerdings auch Müller (32) be

Die Erkrankung eines Tieres an Milzbrand setzt die Auf
Milzbrandkeimes voraus.

Von altersher hat man Hitze, Dürre, sumpfigen Boden
Ausdünstungen, verdorbene, in Fäulnis übergegangene und
schiedenen Pilzen befallene Futterstoffe als Ursachen des Milzb
schuldigt; und seit langer Zeit ist es bekannt, dass sumpfige,
jahre überschwemmte Weiden häufige Opfer forderten und
Genuss von Nahrungsmitteln, die auf bestimmtem Boden, in
Milzbranddistrikten gewonnen sind, Milzbranderkrankungen
Solcher Boden ist nach Wald (46) entweder ein Bruch-, Lu
oder humoser Sandboden, oder es sind Niederungen, die in d
Fällen aus einem schwarzen torfig humosen oder moderhalti
Thon- oder Kleiboden bestehen und den Überschwemmungen d
barten Flüsse ausgesetzt sind. Regelmässig findet sich nach D
(10) unter einem durchlassenden verschieden beschaffenen Obe
nicht durchlassender, das Schwanken des Grundwasserstandes b
Untergrund. Nach den Untersuchungen Bollingers (5) w
Jahre 1860—83, hängt die Entstehung des enzootischen Milzb
allgemeinen ab:

1. von einer bestimmten feuchten oder sumpfigen Bes
des Bodens;
2. von einem Sinken der Bodenfeuchtigkeit;
3. von einer gewissen Höhe der Temperatur und endlich
ständlich
4. von einer Infektion des Bodens mit Milzbrandgift;

denn wie R. Koch (l. c.) zuerst nachgewiesen hat, enthält solc
von jeher die Milzbrandsporen, während an anderen Orten d
mit den blutigen Abgängen der milzbrandkranken Tiere oder
flächliches Verscharren der Milzbrandkadaver in die obere
Schichten des Erdbodens gelangen, um sich während der warm
zeit, sei es in den vorhandenen tierischen Substraten oder auf
pflanzlichen Nährböden zu vermehren und Sporen zu treiben.
diesem Vorgang unbedingt erforderliche Temperatur von mind
16° und reichlicher Sauerstoffzutritt indes schon in einer Tiefe
nicht mehr vorhanden sind, so ist die Sporenbildung in den in
vergrabenen Milzbrandkadavern, wie R. Koch nachgewiesen
geschlossen.

Auch das zum Kunstdünger verwendete Knochenmehl,
Gewinnung etwa Knochen von milzbrandkranken Tieren di

len Beobachtungen Lehnerts (28) Milzbranderkrankungen hervor-
ı haben, und dass sich unter den aus überseeischen Ländern impor-
Wildhäuten nicht selten solche befinden, die keimfähige Milzbrand-
an sich tragen, haben Beisswänger (4), Rembold (36, 37) und
ato (4) direkt experimentell nachgewiesen und insbesondere Beiss-
er (l. c.) hat für den ursächlichen Zusammenhang von Milzbrand-
kungen mit der Einführung solcher Häute den Beweis erbracht.

er weiteren Verschleppung der Sporen ist nun Thür und Thor
t. Zwar ist die bekannte Annahme Pasteurs, wonach die Regen-
r sich in der Tiefe mit den aus den vergrabenen Milzbrandkadavern
twickelnden Sporen beladen und diese an die Oberfläche befördern,
ie Rolle der messagers des germes spielen sollten, unter dieser
setzung wenigstens, wie die thatsächlichen Koch'schen Unter-
gen gelehrt haben, nicht zutreffend, da eine Sporenbildung in der
überhaupt nicht stattfindet. Dass aber andererseits Regenwürmer
hlich, wenn auch weniger häufig, als Pasteur vermutete, die
in ihrem Innern in infektionstüchtigem Zustande beherbergen und
auch verschleppen können, ist durch Versuche von Bollinger (6),
(l. c.) und Feltz bewiesen; freilich dürften sie sie kaum anderswo
den oberflächlichen Erdschichten aufgelesen haben. Von
nski (22) endlich ist nachgewiesen worden, dass auch Schnecken
und Limaxarten) zu Trägern der Sporen werden und dass sie
is zu 14 Tagen in virulentem Zustande in ihrem Darme beherbergen
. Endlich können Regengüsse und Überschwemmungen die Ver-
ung der Sporen bewirken.
ie Sporen werden von den Tieren entweder beim Weidegang mit
'utter oder später im Winter mit dem Heu aufgenommen. Nach
ntersuchungen Kochs unterliegt es keinem Zweifel, dass nur die
die Infektion vermitteln; denn die vegetativen Formen werden
urch den sauren Magensaft vernichtet, während die Dauerformen
iderstand leisten und in dem alkalischen Darminhalt alle Bedingungen
er Entwickelung und rapiden Vermehrung vorfinden. Bei Hunden
atzen sollen nach Verfütterung grosser Mengen milzbrandbazillen-
n Fleisches auch lebensfähige Bazillen innerhalb unzerkleinerter
stücke in den Darm gelangen und die Infektion bedingen können.
rseits machen die Versuche Toussaints und vor allem Pasteurs
nrscheinlich, dass zuweilen auch kleinere Verletzungen und Ab-
ngen in den oberen Wegen, wie sie durch Disteln u. dergl.
gerufen werden, die Eintrittspforte der Keime bilden. Dieser An-
widerspricht indes Dieckerhoff (l. c.), weil der sog. Halsmilzbrand

und Glossoanthrax nach der natürlichen Infektion überh
beobachtet werde.

Im alkalischen Darminhalt keimen die Sporen aus und
sich ins ungemessene, setzen sich an der epithelbekleideten fr
fläche des Darmes fest, umspinnen die Zotten und bilden
Bakterienwucherungen förmliche Rasen. Bald drängen die S
Epithelien zurück und überwinden sie, um dann in das Par
Schleimhaut vorzudringen, sich hier weiter zu vermehren un
Blut in den ganzen Organismus zu gelangen. Das Produkt il
Thätigkeit ist eine allgemeine schwere Darmentzündung mit
filtration. Der Übertritt der Bazillen ins Blut beginnt sicher
wenigen Stunden, wie aus den Angaben der meisten Autoren
Die Frage indes, ob sie sich nunmehr auch sofort im Blut
ist trotz der ausserordentlichen Summe von Arbeit, die vo
schiedensten Forschern auf die Erkenntnis dieser Verhältnisse
worden ist, noch immer nicht mit Sicherheit entschieden.
auf ausgedehntestem Litteraturstudium fussenden Anschauung
(26) beginnt die Vermehrung sofort nach ihrem Übertritt ins
Angaben über die negativen Befunde der Blutuntersuchungen
die viele Autoren zu der entgegengesetzten Ansicht geführt
ziehen sich, wie W, Koch, freilich mit Recht, hervorhebt, auf d
Hauptvenen und Hauptkapillaren. In den Kapillarsystemen
geweide sollen indess die Bazillen schon frühzeitig zu finden
Anfang freilich in spärlicher Zahl, später jedoch in reichlicher
in solcher Menge, dass das Gesetz von ihrer sofortigen Weite
an neuem Standpunkt aufrecht erhalten werden kann.
hat dieser Behauptung durch mikroskopische Beobachtung der
den Lungen wesentliche Stützen verliehen«. Wie Frank und
(16) hervorheben, findet indess diese Anschauung nicht in
obachtungen ihre Bestätigung. Unter anderen spricht auch ein
genauer beobachteter Fall bei einem Rinde dagegen. Nach
nissen der experimentellen Untersuchungen dieser Forscher (
frühzeitige Übertritt der Bazillen ins Blut nicht gleichbedeuten
Vermehrung, vielmehr verschwinden sie daraus wieder, um vi
der bakterienfeindlichen Wirkung des Blutes zum Opfer zu falle
auch in den inneren Organen abgelagert zu werden und sich
mehren. Diese Organe sind namentlich Milz, Leber und L
Frank und Lubarsch nicht, wie bisher angenommen wurd
Lymphdrüsen und das Knochenmark. Erst mit der Anhäufung d
der sich hier vermehrenden Bazillen im Blute treten auch d
selbe über. Bei Schafen tritt dies erst 20—12 Stunden vor de

Blut aber erst in der geschilderten Weise für die Entwickelung
zillen vorbereitet, gleichgiltig wie viel Stunden vor dem Tode oder
ausgedrückt, wie lange nach der Infektion dies eintritt, so vermehren
e Bazillen in diesem Stadium auch mit ganz ungeahnter Schnellig-
Insbesondere finden sie sich in ungeheueren Mengen dort, wo die
nn am breitesten, der Strom am langsamsten wird, also auf der
des Kreislaufes, in den Kapillargebieten der Organe, gleichmässig
on den Anfängen der Arterien und Venen entfernt; die Kapillaren
nen häufig völlig vollgestopft mit den Bakterien, während die
en Gefässe fast ganz frei davon sind. Die Milz wird gleichmässig
n Bakterien durchsetzt; sie ist bedeutend, oft um das 4 bis 5fache
sert, schwarzrot und durch blutige Herde höckerig gestaltet; beim
neiden quillt die erweichte Pulpa hervor und von der Schnitt-
entleert sich theerartig geronnenes Blut. Nach Bardach (2), bei
Versuchen mit 35 entmilzten und 35 gesunden Kaninchen, die alle
nem abgeschwächten Virus geimpft worden waren, von jenen 26
, während diese alle gesund blieben, scheint die Milz das Haupt-
organ des Körpers gegen die Milzbrandinfektion darzustellen. In
ber finden sich die Bakterien besonders in der Mitte zwischen den
Ästchen der Venen und der Pfortader (C. Fränkel). In den
füllen sie die Glomeruli. Unter dem hohen Druck der die Kapil-
vollstopfenden Bazillen kommt es zu Zerreissungen und zum Aus-
on Blut und Bazillen; in den Nieren gelangen die Bazillen dann in
arnkanälchen und wachsen dort zu langen durcheinandergefilzten
aus; doch hat Koch sie nur in den gewundenen, niemals mehr
geraden Kanälchen gefunden. Die Substanz der Leber und Niere
t eine trübe Schwellung. Das Blut selbst wird in den späteren
ı dunkel und zähflüssig. Rjäsanzew (38) fand eine Verminderung
lutgase, und zwar eine Abnahme des Sauerstoffes und eine relative
me der Kohlensäure und des Stickstoffes. Im Schafblute fand
.nzew (39), ferner beim Milzbrand eine Verringerung des Serum-
es und eine beständige Abnahme des Eiweiss- und Hämoglobin-
s, sowie der Menge der Blutkörperchen. An den roten Blutkörperchen
in schweren Krankheitsfällen die Erscheinungen der Poikilocytose
htet werden; die Zahl der Leukocyten nimmt infolge der irritativen
g der Lymphdrüsen zu.

m weiteren Verlauf der Krankheit nimmt die Energie des Herzens
gelmässig kommt es zur Ausbildung einer hämorrhagischen Diathese
utungen in den verschiedensten Organen. Ob die Blutungen immer
ne Zerreissung der Kapillaren, oder auf eine schwere Alteration der
ungen und mithin nur auf diapedetische Vosgänge zurückzuführen

sind, ist nicht sicher bekannt; wahrscheinlich kommen beide E
arten in Betracht. Zugleich entsteht eine Transsudation von Liqu
zwischen die Blätter des Gekröses und Mittelfells und eine öd
filtration der Lungen und der Darmschleimhaut. Es ist bek
die Krankheit in wenigen Stunden bis zu einigen Tagen, mit
erst nach 3—5 Tagen zum Tode führen kann, und dass ma
sprechend von einem perakuten, akuten und subakuten Verlauf de
genuinen, spontanen Darmmilzbrandes [der Milzbrandformen oh
Lokalisationen nach Friedberger und Fröhner (17)] spricht.
Weise die Milzbrandbazillen die ausserordentlich schweren Erschei
den Tod herbeiführen, ist nicht mit Sicherheit bekannt. Nach B
Pasteur und Joubert sollen die Milzbrandbazillen dem Blute de
entziehen und dadurch, sowie zugleich auf mechanischem W
Kapillarstauung (Bollinger, Tousaint) die schweren Ver
bedingen, während man andererseits die von den Milzbrand
leisteten chemischen Produkte als die Ursache der bezeichnet
nungen betrachtete. Obgleich zwar Nencki, Pasteur u. a.
filtrierten Kulturen ähnliche Vergiftungserscheinungen erzeuge
und auch Bollinger durch Verimpfung von Organen des ba
Fötus aus einer milzbrandkranken Mutter keine Milzbrandsy
zeugen konnte, so war doch der hiergegen mehrfach erhoben
dass die Quantität des einverleibten Giftes in keinem Verhältn
der grossen Menge der Giftstoffe, die die den Organismus über
Milzbrandbazillen im Körper erzeugen, gewiss berechtigt; und i
konnte auch Hoffa (19) nach dem Stas-Otto'schen und Brie
Verfahren aus mit Milzbrandbazillen infiziertem sterilisiertem
und aus anderen Nährböden ein stark giftig wirkendes Alkaloid
das er aus gesundem Fleisch nicht gewinnen konnte und das
von den Bazillen im Körper produzierten für identisch hielt. I
Richtung bewegten sich auch die Untersuchungen von Oso
Tatarski (44). Wenn nun auch die letzte Schlussfolgerung I
weit geht und die alkaloidartige Natur des Giftes zum mind
zweifelhaft ist, so dürfte doch dieser chemische Standpunkt der
Sachlage am nächsten kommen; dass daneben vielleicht die beid
Ansichten in gewissem Sinne ihre Berechtigung haben können
bestritten werden.

In zweiter Linie kommen äussere Verletzungen der Eintrit
die Milzbrandkeime in Betracht. Dieser Infektionsmodus bildet
gangspunkt der Mehrzahl der experimentellen Untersuchungen.
liche Ansteckung wird, wie die Autoren schon seit langer Zei
und wie in neuerer Zeit Davaine u. a., insbesondern aber I

eilinger durch erfolgreiche Verimpfung auf Milzbrandkadavern
ner Fliegenbremsen etc. einwandsfrei nachgewiesen haben, durch
ten, insbesondere die Haus- und Schmeissfliege, die Bremsfliege
fliegenartigen Mücken vermittelt.
egen die aus künstlichen Übertragungsversuchen abgeleitete An-
dass sich die Rinder auf der Weide die Haut an den unteren
len einritzen und darauf mit den an pflanzlichen Gegenständen
en Milzbrandkeimen infizieren sollen, erhebt Dieckerhoff (l. c.)
wand, dass Milzbrandkarbunkel an den Fussenden nicht vorkommen.
bestreitet dieser Forscher, wie schon oben erwähnt wurde, die Be-
ng der Annahme, dass die Maulschleimhaut bei zufälliger Verletzung
ium morbi sei, weil die von den Autoren als Glossanthrax u. s. w.
benen Formen überhaupt nicht beobachtet werden. Nach Fried-
r und Fröhner (l. c.) kommen die der Infektion folgenden Impf-
ilste an der Schleimhaut des Maules und Rachens und des Mast-
uch bei natürlicher Ansteckung vor.
rch die Stiche in die Haut gebracht, vermehren sich die Bazillen
lingen eine heftige Entzündung, die in bedeutender Anschwellung
ös-fibrinöser Exsudation und multipler Extravasatbildung besteht.
chwellungen erlangen in 1—3 Tagen eine relativ grosse Ausbreitung
en ödematösen Charakter. Die Schnelligkeit der Ausbildung und
breitung des Prozesses hängt von der Dichtigkeit des Gewebes ab;
l in der starren Kutis der Prozess nur äusserst langsam fortschreitet,
er in der Subkutis einen viel schnelleren Verlauf. Alsbald bedingt
orption der Entzündungsprodukte und der Übertritt von Bazillen
die Allgemeinerkrankung, die indess regelmässig später einzutreten
ls beim Darmmilzbrand; der Umstand, dass nur wenige Bazillen
Stich in die Kutis übertragen werden und nach ihrer Vermehrung
mählich in die Subkutis übergehen, erklärt diese Erscheinung.
chluss an die Ausbildung der lokalen Schwellung, des Anthrax-
el, entwickelt sich eine hämorrhagische Infiltration der regionären
rüsen. Die inneren Organe erkranken wie beim Darmmilzbrand,
erleidet die Magendarmschleimhaut nicht immer und zuweilen nur
tende Veränderungen.
liegt auf der Hand, dass sowohl die vegetativen wie die Dauerformen
rkrankungsart hervorrufen können; bei der natürlichen Ansteckung
nsekten ist indess die Übertragung vegetativer Formen die Regel.
Gegensatz zu dem durch die Aufnahme von Sporen in dem Darm-
ur Entwickelung gelangenden inneren Milzbrand wird dieser als
ssere Milzbrand (Dickerhoff) als Haut- oder Impfmilzbrand,
auch wohl als Karbunkelmilzbrand, Milzbrand mit Lokalisationen

Friedberger-Fröhner) bezeichnet. Der äussere Milzbrand
Häufigkeit des Vorkommens gegen den inneren Milzbrand se
Der Impfmilzbrand bildet nun den Ausgangspunkt der g
ordentlich zahlreichen hochinteressanten experimentellen Untersuc
letzten Dezennien. Insbesondere war es Elias Metschnikoff,
seine exakten Beobachtungen des Verlaufs der Infektion in de
Augenkammer und auch seine scharfsinnigen, von Hueppe g
Experimentum crusis bezeichneten Froschversuche die bestechend
der Phagocytose begründete und die Forscher aller Länder zu e
haften Thätigkeit anspornte. Doch überschreitet die Besprech
Arbeiten den Rahmen dieses Referats.

Zur Erläuterung der verschiedenen Zeitdauer der Entwic
lokalen Impfgeschwülste bei der natürlichen Infektion sei ind
beiten G. Franks (15) Erwähnung gethan, aus denen hervo
das Haupthindernis für das weitere Vordringen der sich an der
regelmäfsig üppig entwickelnden Bazillen bei der weissen Ratt
der Phagocytose, auch nicht in besonderen Säfteeigentümlichkeit
in der ausserordentlich festen und straffen Beschaffenheit de
und Kutis dieser Tiere gegenüber Kaninchen und Meerschw
suchen ist.

Von ganz untergeordneter Bedeutung sind endlich die Atm
als Eintrittspforte der Milzbrandkeime. Zwar ist durch die expe
Arbeiten von Feser, Buchner, Enderlen (12a) und Lemk
lichkeit einer Infektion von der Lunge aus nachgewiesen worden
(29), der durch Inhalation von getrocknetem, staubförmig v
sporenhaltigem Blute durch eine eingeheilte Trachealkanüle b
typischen, in 4—5 Tagen tödlich endenden Milzbrand erzeug
kommt indes zu dem Schluss, dass es der schützenden W
Flimmerepithels der Luftwege halber immerhin einer ziemlich ko
Infektion, eines ungewöhnlich reichen Sporengehaltes der Lu
um eine Erkrankung herbeizuführen.

Von der unter den englischen Wollarbeitern seit langen
sorters' disease bekannten eigentümlichen schweren Lungen
weiss man seit einiger Zeit, dass sie eine durch die Inhalation von
an der Wolle haftenden Milzbrandsporen bedingte Milzbrand
darstellt.

Bei den Tieren ist dieser Infektionsmodus indes unter
Verhältnissen zum mindesten ganz ungewöhnlich selten.

---

Anhang.

# ]er den Milzbrand bei Ratten und Kaninchen.

Von

**G. Frank,** Wiesbaden.

---

Litteratur.

schnikoff, Annales de l'Institut Pasteur 1890, p. 193.
fler, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. I, S. 159 ff.
er, Deutsche Zeitschr. f. Thiermedicin 1886, S. 87, citiert nach Kurt Müller.
ring, Centralbl. f. klin. Medicin 1888, No. 38.
Christmas, Fortschritte der Medicin 1887, S. 541.
nk, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. IV, 1888, S. 710, und Bd. VIII, , S. 298.
rrin et Roger, La semaine médicale 1890, No. 4.
alis und Marpurgo, Fortschritte der Medicin 1890, No. 18 u. 19.
tinotti und Tedeschi, Centralbl f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. X, 1891. 17.
arsch, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. VI, 1889, S. 481.
in, Arbeiten aus dem pathol. Institute zu Tübingen, Bd. 1, S. 47.
tschenko, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. X, 1891, S. 473.
ler, Kurt, Der Milzbrand der Ratten. Fischers Buchhandlung. Berlin 1893.
nk, Verhandl. der Gesellsch. deutscher Ärzte u. Naturforscher. Bremen 1890. S. 456.
rigo, Annales de l'Institut Pasteur, VI, 1894, p. 478.
rigo. Ebenda, VIII, 1894, p. 1.
Dungern, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. 18, S. 177.

n dritten »mémoire des études sur l'immunité« sagt Metschni-1): »Le charbon des rats blancs qui ne présente aucun intêret pra- pris une importance particulière dans la question de l'immunité«. ede Hypothese, welche auch nur gelegentlich über das Zustande-n der erworbenen oder angeborenen Immunität ausgesprochen wurde, eine Stütze in dem Impfmilzbrande der Ratten. Löffler (2) wies lass Ratten überhaupt nicht refraktär seien, sondern nur eine sehr

wechselnde Widerstandskraft gegen Milzbrand besässen. Fes
hauptet, dass fleischfressende Ratten Milzbrand besser vert
pflanzenfressende. Behring (4) hält die ausgewachsenen I
absolut immun gegen Milzbrand, er glaubt, dass die Ursa
Immunität begründet sei in der Anwesenheit eines basischen alka
Körpers in dem Blutserum der Ratten. de Christmas (5) im
subkutan mit künstlich gezüchteten Milzbrandbazillen. Die F
Impfung war eine lokale Eiterung. In diesem Eiter starben d
ab, ohne jedoch von den Eiterkörperchen aufgenommen z
Frank (6) impfte Ratten subkutan mit Milzbrandsporen. Dieselb
aus, die neugebildeten Bazillen vermehrten sich zuerst lokal, gi
zu Grunde. Die Ursache dieses Untergangs der Milzbrandbazil
Frank in lokalen Verhältnissen zu erkennen, welche dem Wei
der Milzbrandbazillen mechanischen Widerstand bieten. Metsch
fand in dem Milzbrande der Ratten die beste Bestätigung für seine
dass pathogene Bakterien im Organismus nur durch Phagocyt
würden. Charrin und Roger (7) zeigten, dass weisse Ratten,
einer Tretmühle laufen, dem Milzbrande erliegen, während K
die gleiche Impfung überstehen. Canalis und Marpurgo (
fanden, dass die Widerstandskraft weisser Ratten durch Hun
gemindert werde. Martinotti und Tedeschi (9) konstati
weisse Ratten — ebenso wie Hunde — einer Impfung in die N
sehr leicht erliegen. Lubarsch (10) impfte 10 weisse Ratten ve
Herkunft; nur eine blieb am Leben. Graue wilde Ratten hält
immun, denn in 4 Fällen keimten Sporen nicht zu Bazillen aus.
spritzte Ratten subkutan Kochsalz-Emulsion von Agar-Kultur
geringfügiger lokaler Erkrankung genasen die Tiere. Von P
bemerkte Lewin auch keine Spur. Sawtschenko (12) bestä
Angaben nur teilweise, auch er findet in den ersten 24 Stunde
Impfung keine Phagocyten, dann aber sehr zahlreiche. Er er
gemäss die Phagocytose als die alleinige Ursache der Immunität
Tot capita, tot sensus.

In ausführlichster Weise hat sich Kurt Müller (43) mit dem
der Ratten in einer monographisch angelegten Untersuchung
Zu seinen Versuchen wurde die zahlreiche Nachkommenschaft
als 300 Tieren verwandt, welche aus der Kreuzung einer we
albinotischen zahmen) und einer dunkelgrauen wilden Ratte im
nicht ganz 2 Jahren herangezüchtet waren. Obgleich also sämt
von einem Elternpaare abstammten, unterschieden sie sich doc
Färbung des Felles nach. Müller unterscheidet vier Rubrik
schwarz-weisse, grau und grau-weisse, und schwarze, welche e

ı aufführt. Die Resistenz dieser Rassen ist trotz derselben Abstam-
und den gleichen hygienischen Lebensbedingungen doch eine sehr
iedene. Am resistentesten ist die schwarze Rasse, ihr nahestehend
aue, am widerstandslosesten sind die weissen Ratten. Auf hundert
net — ohne Rücksicht auf das Alter — überleben die Infektion:
er weissen Rasse 14,0 %, der schwarz-weissen 23,4 %, der schwarzen
,. Zu der Impfung wurden hauptsächlich 12—24 Stunden alte, im
hrank herangezogene Agar-Kulturen verwandt, deren Virulenz durch
ɔllimpfungen an Mäusen bestimmt wurden, daneben wurden gelegent-
ıch Emulsionen aus der Milz von an Milzbrand verstorbenen Meer-
nchen und Ratten verwandt. 4/5 aller Ratten erlagen der ersten
andimpfung mit kleinen Dosen. Von dem resistenteren Fünftel er-
ie grösste Mehrzahl den wiederholten Impfungen sowohl bei gleich-
ıder als besonders bei steigender Dosis. Eine Immunisierung der
durch vorangegangene Impfung hält deswegen Müller für aus-
ɔssen. Ihm scheinen vielmehr eine Anzahl Versuche dafür zu
en, dass wiederholte Impfungen die Tiere widerstandsloser machen.
atten können nicht als unempfänglich gegen Milzbrand bezeichnet
ı. Charakteristisch für den Rattenmilzbrand ist die relativ verschie-
Empfänglichkeit einzelner Individuen (individuelle Potenz). Die Dauer
rkrankung ist bei den einzelnen Tieren eine sehr verschiedene, sie
nkt zwischen 15 Stunden und 16 Tagen. Tiere von besonderer Grösse,
schwer, waren oft gleichzeitig mit den Kontrollmäusen tot, während
re Tiere, die kaum das Doppelte des Gewichtes der Kontrollmaus
ı, also etwa 50 gr wogen, sehr lange der Infektion trotzten. Ob der
toff subkutan in die Hauttasche, oder ob er subkutan oder intraperi-
injiziert wurde, blieb sich vollständig gleich. Am rapidesten pflegte
ɔd einzutreten bei Verwendung von Milzen eben gestorbener Meer-
nchen, welche mit einer 24stündigen Kultur eines von einer Ratte
nenen Milzbrandes geimpft waren. In gleicher Weise wie seine Vor-
r konnte auch Müller die grössere Empfänglichkeit jüngerer Tiere
llen. Bei den an Milzbrand verstorbenen Ratten unterscheidet Müller
ypen des Sektionsbefundes, die mit einer gewissen, wenn auch nicht
ten Regelmässigkeit in den einzelnen Rassen wiederzukehren pflegen.
reissen Ratten geben im allgemeinen das Bild, wie es bei weissen
n, die an Milzbrand gestorben sind, gefunden wird. Vor allem auf-
l ist die oft enorme Vergrösserung der Milz, ebenso der Leber und
ichter Darmkatarrh. Bezüglich der Milz stimmen die Beobachtungen
ers mit denen Metschnikoffs nicht überein, welch letzterer eine
r Dauer der Erkrankung wachsende Vergrösserung dieses Organes kon-
t haben will. Die Nieren sind gleichfalls gross und geschwollen. Die

Blase der Ratten ist stets — die der Mäuse jedoch nur äusserst
mit blutigem Harne gefüllt. Den zweiten Typus der Milzbrander
bietet die zweite Rasse. Hier fehlt meist die Milzschwellung
sich in sehr bescheidenen Grenzen. Das Typische sind hier
seröse pleuritische Exsudate, meist sanguinolent, nie eitrig, dur
die Lungen, die oft viele Hämorrhagieen zeigen, stark zusamme
werden. Der dritte Typus tritt nur bei resistenteren Ratten auf,
nur bei solchen, welche erst der 4., 5. oder 6. Impfung erleg
Bei diesen Tieren fällt zunächst die kolossal oft bis auf das A
fache ihres sonstigen Volumens vergrösserte Leber auf. An ih
fläche bemerkt man gelbliche Flecken. Diese finden sich bald in
dann auch wieder in so enormer Zahl, dass das ganze Organ wie
kelt erscheint. In Zupfpräparaten erscheinen die Leberzellen
bestäubt, oft mit grossen Fetttropfen durchsetzt. Es finden sich
dige Rasen von Bazillen, zwischen denen die degenerierten Leberz
geschlossen liegen. Ähnliche Nekrosen finden sich auch in der M
aber in Lungen und Nieren. Die Zahl der Milzbrandbazillen
schwankt sehr; bald finden sich zahlreiche, bald nur sehr wenig
erst bei eifrigem Suchen gefunden werden. In den Zupfpräpa
Organe dagegen sind sie meistens in ziemlicher Zahl vorhan
charakteristische Stäbchenform ist nicht immer erhalten; oft sind di
hakenförmig gebogen und an einem oder beiden Enden oder
quollen. Nach der Gram'schen oder Gram-Günther'schen
erscheint eine grosse Zahl von Keimen nicht mehr färbbar, we
mit Loefflers Kali-Methylenblau, wenn auch mehr oder wenig
haft, nachweisen lassen. In den inneren Organen sind nur in d
sten Fällen die Bazillen wohl erhalten, und zwar nur in dene
ganz akut verlaufen. Je länger die Erkrankung dauert, um so
wird der Nachweis der Bazillen. Im allgemeinen erscheinen
änderungen der Bazillen am wenigsten ausgesprochen in Lungen u
In den Lungen wird zuweilen eine eigentümliche Aufquellung de
Gefässe und Bronchien befindlichen Bindegewebes beobachtet, des
räume nun weit ausgedehnt und von Leukocyten durchsetzt erschei
reiche Mastzellen finden sich in demselben. In den Alveolen und
werden zuweilen Schleimanhäufungen angetroffen. In wenig
werden auch in den Alveolen feinfaserige Fibrinnetze und Desqu
des Alveolarepithels gefunden. Auch Blutungen in die Alveolen
vor. In den Nieren sind die Bazillen meist im gleichen Zustan
den Lungen. Der Hauptsitz der Nierenerkrankung bilden die
In subakuten Fällen können die Schlingen selbst zu einer eig
hyalinen Masse degeneriert sein. Die Kapseln sind meist nur m

ıt durch ein geronnenes krümeliges Exsudat, in dem sich nur in kleinen Zahl von Fällen Zellen und wenige Bazillen finden. Die ucherung der Glomeruli kann so weit gehen, dass sie mit den Kapseln nen ein unregelmässig gebuchtetes Konvolut von Kernen und schlingen bilden. Das Kapselepithel kann desquamiert sein. In ·lomerulis, häufiger noch in ihrer Umgebung finden sich kleine gen. Die Epithelien der Harnkanälchen erscheinen oft degeneriert. ieden die weitgehendsten degenerativen Veränderungen an Zellen ı Bakterien finden sich in der Leber. Besonders in den nekroti- Partien der Leber werden ganz sonderbare Verquellungen, Ver- ıungen und Verfilzungen der Bazillen gefunden. In den einzelnen rn wechseln helle Lücken mit dunkleren Stellen, andere Bazillen sind ken Stäbchen aufgequollen oder sind zu Keulen entartet. Während e noch kräftig gefärbt erscheinen, sind andere blass; oft finden sich , in denen blasse Glieder mit gut gefärbten wechseln. Die Leber mit Höhlen durchsetzt derart, dass die Leberbälkchen an einzelnen rundlich begrenzten Stellen auseinander gedrängt sind. Diese Zer- ıg kann besonders dann sehr hochgradig werden, wenn infolge gleich- r Atrophie die Leberzellbälkchen verschmächtigt sind. Die Kerne eberzellen sind stellenweise schlecht oder auch gar nicht mehr r; die Zellen selbst vakuolisiert. Die Blutgefässe sind meist stark und enthalten oft zahlreiche Leukocyten, zuweilen finden sich auch asate. Diese Nekrosen der Leberzellen kommen in allen Fällen vor; ingstem Mafse auch bei jenen weissen Ratten, bei denen makro- che Veränderungen nicht zu erkennen sind. Diese degenerativen Ver- ıngen wiederholen sich auch in der Milz, nur ist hier die Menge tarteten Stäbchen oft ganz ungeheuer. Meistens aber sucht man in ilz besonders resistenterer Tiere lange vergeblich nach ihnen. Auch allen Organen zu beobachtende Leukocytenansammlung pflegt in ilz besonders hochgradig zu sein; es kann die ganze Zeichnung des es dadurch verdeckt werden. Niemals fand Kurt Müller weder Leber, noch in der Milz, noch in einem der sonstigen inneren Or- Iilzbrandbazillen innerhalb von Phagocyten, stets lagen sie frei. Bei uchung der Infektionsstelle selber wandte Müller seine Aufmerk- it hauptsächlich dem Punkte zu, ob wenigstens bei den resistenteren die Phagocyten eine Rolle im Sinne von Metschnikoff spielen icht. Bei keinem der untersuchten Tiere (benutzt wurden frische und aspräparate sowie Schnitte) wurden 4, 6, 18, 24 oder 36 Stunden nach ıpfung in Phagocyten eingeschlossene Bakterien beobachtet, obgleich Blutkörperchen sich stets in grosser Zahl vorfanden. Dieser Befund m schroffsten Widerspruche mit den Behauptungen Metschnikoffs

und Sawtschenskis und deckt sich vollständig mit denen de
Untersucher, die der Ansicht sind, dass die Phagocytose keine oder
mindesten keine wesentliche ausschlaggebende Rolle bei der relativ
standsfähigkeit der Ratten gegen Milzbrand spiele. Die bakterizide
des Blutserums, welche nach Behring allen Ratten zukommt, ka
falls nicht als die Ursache der erhöhten Widerstandsfähigkeit di
gegen Milzbrand angesehen werden, da diese Eigenschaft des B
nicht mit den verschiedenen Resistenzgraden der Tiere wechselt.
sache der Immunität ist nicht an das Serum gebunden, sonder
ist das Produkt der Körperzellen. Insofern können auch die L
ihren Anteil daran haben. Für diese Anschauung spricht auch di
sehr zahlreiche Anwesenheit von Leukocyten besonders an der
und in den inneren Organen. Wir wollen nicht übersehen, d
Ausführungen Müllers nur eine Umschreibung der thatsächlichen
nicht aber eine Erklärung der Vorgänge, welche im Rattenkörper
Milzbrandimpfung vor sich gehen, enthalten.

Wurden Aufschwemmungen von Milzbrandbazillen Tieren
Haut gespritzt, so waren die Bazillen schon nach 4 Stunden in de
Organen, und zwar in überraschender Zahl nachzuweisen. Schon ba
aber treten eigentümliche Degenerationsprozesse und zwar in de
Organen an einer geringen Zahl von Keimen auf, in der Milz jed
an zahllosen Bazillen. Je mehr von diesen zu Grunde gehen, d
nehmen die pathologischen Veränderungen zu. Da der Tod der
zu einer Zeit eintritt, wo die Bazillen kaum noch oder sehr sch
zuweisen sind, so hält Müller die Annahme gerechtfertigt, dass
an Milzbrand nicht allein durch die exzessive Wucherung der
herbeigeführt ist, sondern dass im Körper der Ratten gleichzeitig
Vernichtung der Bazillen Giftstoffe auftreten, welche schädigend u
auf den Organismus einwirken.

Wie Feser konnte auch Müller eine Vermehrung der
gegen Milzbrand bei mit Fleisch gefütterten Ratten in gleicher
bei den Tieren der schwarzen Rasse feststellen. Eine gleiche
der Widerstandskraft trat auch bei solchen Tieren ein, die viel S
Brodnahrung zugeführt erhielten. Hieraus schliesst Müller, d
die Eiweisskörper, sondern die Salze im Fleische es sind, welche
höhung bewirken. Um dies zu beweisen, spritzte er brodfressend
1—2 ccm einer 5 %igen Lösung von Liebigs Fleischextrakt ein
obachtete, dass diese Tiere gegen eine nachfolgende Infektion
sind, indem sie die Impfung überleben oder später sterben als die
tiere. Hieran schliesst Müller sehr weitgehende theoretische Aus
setzungen an zwischen Salzen einerseits, dem Blute, den Körperz

[E]igenschaften andererseits an, welche einer vertieften Begründung [se]hr bedürftig sind.

[M]it grossem Eifer und Erfolge hat Kurt Müller die einschlägige [Literat]ur zusammengetragen. Übersehen wurde von ihm eine Mitteilung [über de]n Milzbrand der Ratten, welche ich auf der Naturforscher-Versamm[lung in] Bremen im Jahre 1890 vorgetragen habe. Diese Mitteilung (14) ist [bisher nich]t nur in den betreffenden Verhandlungen veröffentlicht. Da sie [vielleich]t auch heute noch nicht ohne Interesse ist, so möge mir gestattet [sein, di]eselbe der Vergessenheit zu entreissen und an dieser Stelle die [Resultat]e dieser Untersuchungen zu veröffentlichen. Diese Untersuchungen [wurden] von mir in den Jahren 1890/91 gemacht, nur wenige ergänzende [kamen s]päter hinzu.

[Zu] diesen Versuchen standen mir einige 80 Ratten zur Verfügung. [Dieselbe]n entstammten Rattenböcken, welche ich bei meinem Eintritte [ins Lab]oratorium Fresenius vorfand, und einem braunen Rattenweib[chen, w]elches ich der Güte meines Freundes Dr. Nissl in Frankfurt a. M. [verdank]te. Dieses Tier zeichnete sich aus durch grosse Fruchtbarkeit [und lie]bevolle Pflege seiner Jungen. Ausserdem hatte Professor Paul [Mayer] an der zoologischen Station zu Neapel die Güte, mir von dort [Ra]tten zu schicken. Aus der Vereinigung dieser Tiere entstammten [die T]iere. In der ersten Zeit hielt ich die verschiedenen Rassen aus[einande]r. Da aber in allen Versuchen die Resultate in dieser Beziehung [gleichm]ässig, d. h. unabhängig von der Herkunft der Tiere waren, so [wurde d]ies weiterhin unterlassen. Die Tiere waren zum Teil ganz weisse, [zum Te]il grau- resp. schwarz-weisse, zum Teil graue. Dunkle schwarze [Tiere] kamen in meiner Zucht nicht vor. Die Tiere wurden ausschliess[lich mi]t Brod und Wasser, gelegentlich auch mit Milch gefüttert. Drei [Tiere] waren von Anfang an gesondert. Sie wurden 6 Monate lang fast [ausschli]esslich mit Fleisch, rohem und zubereitetem, gefüttert, und dann [in den] Versuch genommen. Sie gingen bei Verfütterung in gleicher Weise [unter] dem gleichen Krankheitsbilde zu Grunde wie die mit Brod ge[fütterte]n Ratten. Deswegen wurde dieser Versuch nicht wiederholt. Die [sämtlich] in Versuch genommenen Tiere waren alle älter wie 14 Wochen, [minde]stens 1/2 Jahr alt, die meisten sogar nachweislich 1 Jahr alt und [älter.] Sie dürfen wohl alle als alte bezeichnet werden. Zu allen Impfun[gen ver]wandte ich ausschliesslich eine Rasse von Bazillen, welche ich seit [... be]sitze und von mir »Milzbrand, Herkunft fraglich,« bezeichnet wird. [Dieselbe] ist sehr virulent, tötet fast immer Mäuse in weniger wie 24 Stun[den, Me]erschweinchen in weniger wie 36 Stunden, Kaninchen in 3, läng[stens 4] Tagen; sie bildet unter den geeigneten Bedingungen rasch üppige [und wid]erstandskräftige Sporen.

Mit diesen an Seidenfäden angetrockneten Sporen wurden se
subkutan geimpft. Davon erlagen drei der Infektion, drei übers
selbe. Eine Ratte wurde subkutan geimpft mit dem Blute (10 
Meerschweinchens, welches 26 Stunden nach der Impfung mit d
brande verendet war. Es starb am 6. Tage an Milzbrand.

Durch die liebenswürdige Vermittelung des Herrn Prof. M
koff hatte ich vom Institut Pasteur Kulturen von I. und
erhalten. Die Vaccins wurden bald in Bouillon, bald auf
gezüchtet. Zwölf Ratten wurden subkutan über der Schwanz
impft mit je 1 Öse I. Vaccin. Die Wunden heilten anscheinend r
Diese zwölf Tiere wurden 1 Monat darauf in gleicher Weise mit
geimpft. Hierauf erfolgte bei sämtlichen eine nekrotisierende E
an der Impfstelle, welche langsam ausheilte. 26 Tage nach dies
starb eine Ratte, jedoch nicht an Milzbrand, sondern an Enteri
rhagica, welche um diese Zeit bei den Ratten meines Stalles häufig
Einen Monat später wurden die überlebenden elf Ratten an glei
wie bisher subkutan geimpft mit Milzbrandsporenfäden »Herkunf
Drei Tiere starben an typischem Milzbrand; das erste 3 Tage,
10, das dritte 36 Tage nach der Impfung. Es sei hierzu be
ich die sämtlichen subkutanen ebenso wie die intravenösen
peritonealen Impfungen dieser Tiere in leichter Chloroformnar
genommen habe. Einen die Milzbrandinfektion begünstigende
davon, wie Klein, habe ich nicht bemerkt. Diese überlebe
Tiere sind späterhin teils ein, teils mehrere Male mit Mil
füttert worden. Keines von diesen Tieren ist einer Infektio
Aus diesen Resultaten ziehe ich den Schluss, dass es gelingt,
immunisieren sowohl gegen den subkutanen wie auch gegen den
Milzbrand.

Eine Öse Herzblut eines Meerschweinchens, welches 26 Stu
der Impfung mit Milzbrandsporenfäden Herk. fragl. zu Grund
war, wurde gemischt in etwa 3 ccm Bouillon. Von dieser Misch

---

[1]) Die Chloroformierung der Ratten nehme ich in einem hohen offenen G
Boden desselben liegt Watte angefeuchtet mit wenigen Tropfen Chlorofor
Glas wird die Ratte hineingesetzt, die Öffnung mit einem Glasdeckel rasch ges
Ratte versucht zuerst zu entfliehen, herauszuspringen; bald aber macht sich di
wirkung geltend. Die Ratte sinkt zu Boden. Jetzt muss sie sofort herausgeno
Denn längeres Verweilen in der Chloroformatmosphäre kann raschen Tod herbe
bei den ersten Chloroformierungen sind mir Ratten gestorben. Bald lernte
scheinend leblose wieder ins Leben zurückzurufen. Die Zunge wird mit einer g
gischen Arterienpinzette fixiert und herausgezogen, dann das Tier unter eine
gelegt, der einen dünnen Wasserstrahl aus der Höhe von einigen 30 cm auf di
fallen lässt. So erholen sich die Tiere sehr rasch und vollständig und zeigen kein

ıtte 0,5 ccm intraperitoneal, eine zweite etwa 0,3 ccm in die Vena
s. Beide erlagen 4 Tage nach der Infektion an typischem Milz-
Blut eines Meerschweinchens, welches nach 3 Tagen der Infektion
'accin erlegen ist, wird gemischt mit Bouillon im Verhältnis von 1 : 2.
ıtte erhält von dieser Mischung 1,0 ccm intraperitoneal, eine zweite
intravenös. Beide blieben gesund. Ein Meerschweinchen wird
itoneal infiziert mit 3 ccm einer alten Kultur von I Vaccin. Das
endet 5 Tage nach der Infektion. Im Bute und in den inneren
sehr viele Milzbrandbazillen. Herzblut dieses Tieres wird gemischt
iillon im Verhältnis von 1 : 2. Eine Ratte erhält 1,0 ccm dieser
g intravenös, sie stirbt am 5. Tage an Milzbrand; eine zweite
,0 ccm intraperitoneal, sie bleibt am Leben. Die baktericide Wir-
es Blutserums versagt also gelegentlich sogar gegenüber hochgradig
vächter Milzbrandbazillen trotz direkter Einführung in die Blutbahn.
ch intraperitonealer Impfung eines Milzbrandsporenfadens stirbt eine
n 6. Tage; dieselbe hatte vorher einmal von den milzbrandigen
einer Ratte, ein zweites Mal eines Kaninchens gefressen. Eine Ratte,
vorher mit Vaccin I und II, Milzbrand Herk. frgl. subkutan geimpft
rauf 2 mal von den Organen eines milzbrandigen Kaninchens ge-
hatte, übersteht auch diese stärkste Impfung. Eine Immunisierung
ten gegen intraperitoneale Verimpfung der Milzbrandbazillen er-
mir demnach auch möglich.

verschiedene Ratten wurden in verschiedenster Art mit Milzbrand
ersuchen gefüttert. 51 dieser Tiere waren frisch und in keiner
vorbehandelt. Von diesen 51 Ratten starben 26 nach der ersten
erung[1]) mit den Organen an Milzbrand verstorbener Kaninchen.
n während der Krankheit vor dem voraussichtlichen Ende getödtet.
n nach der Infektion, jedoch nicht an Milzbrand, sondern an
hämorrhagica. Eines starb 1 Monat später an Pneumonia tuber-
Eines wurde einen Monat später getödtet. In Summa sind mit
de abgegangen 36 Ratten; 15 blieben am Leben.

n den 11 Vorbehandelten waren 8 mit Vaccin I und II und Milz-
Ierk. frgl. subkutan geimpft worden. Von diesen Ratten ist keine
erungs-Milzbrand gestorben. 3 Ratten waren vor der Fütterung
it Milzbrand Herk. frgl. subkutan geimpft worden. Von diesen

---

Die Verfütterung geschah in der Weise: Ein Kaninchen wurde subkutan geimpft mit
en der Rasse Herk. frgl. Dieses Tier starb zwischen dem 2. und 5. Tiere. Sämtliche
gane, Leber, Lungen, Herz, Nieren, Milz wurden fein geschnitten, zuweilen wurden
Blut aus den grossen Bauchgefässen und das stark infiltrierte Binde- und Muskel-
r Infektionsstelle hinzugefügt und nun diese Masse an 3, zuweilen auch 4 Ratten
en hingestellt. Die Ratten frassen in den meisten Fällen dieses Futter sehr rasch auf.

starb nur eine. In den 21 Versuchen sind im Ganzen 67 Tier
worden; 51 nicht vorbehandelte 1 mal, 11 vorbehandelte ebenfalls
5 Tiere 2 mal. Von den letzten 5 hatte eines bloss eine einmalige
überstanden, dieses Tier ist der zweiten erlegen, eines war vo
subkutan mit Milzbrand Herk. frgl. geimpft und hatte eine Fütte
standen; 3 hatten die ganze subkutane Vorbehandlung und eine
überstanden.

Von den 62 verschiedenen gefütterten Tieren sind also
ganzen 28 Tiere: von diesen, wie gesagt, 26 frische der ersten
1 der zweiten; 1 war vorher schon einmal subkutan geimpf
diesen wurden vier Tiere während der Krankheit getötet.
meisten Fällen verlief die Krankheit ganz akut. Die Tiere sta
3 Tage nach der Infektion, 3 mal 4 Tage, 2 mal 5 Tage spä
Ratte erlag 8 Tage nach der Infektion, sie hatte mit 2 anderen
starben, von den Organen einer an Milzbrand verendeten Ratte
Eine starb nach 14 Tagen, sie war vorher 1 mal subkutan mit
Herk frgl. geimpft worden. Eine nach 11 Tagen, ein besonde
ist nicht anzugeben. Eine verendete nach 27 Tagen, sie hatte
deren Ratten von den Organen zweier an Milzbrand verstorbe
schweinchen gefressen.

In den 21 Fütterungsversuchen wurden 17 mal die inner
— zum Teil auch das ödematos infiltrierte subkutane Bindegewe
an Milzbrand verendeten Kaninchen verwendet. 2 mal wurden
einer an Milzbrand verendeten Ratte, 1 mal wurden die Orga
Meerschweinchen, 1 mal wurde Brot, welches mit in Bouillon g
Milzbrandbazillen durchtränkt war, verfüttert.

In 11 Versuchen mit Kaninchenfütterung erlagen sämtl
oder die meisten oder wenigstens die Kontrolltiere; die Tiere
Leben blieben, waren vorbehandelt. In 6 Versuchen starb
gefütterten Tiere. In einem dieser Versuche waren nur solche
nommen, welche vorbehandelt waren. In einem zweiten Versuch
Kadaver des Kaninchens schon in Fäulnis übergegangen. In
fanden sich auffallend wenige Milzbrandbazillen in den innere
der benutzten Kaninchen.

Von den 5 Ratten, welche die inneren Organe zweier an
verstorbenen Ratten in 2 Versuchen verzehrt hatten, starben 3;
brand, 1 an Enteritis hämorrhagica.

Von den 3 Ratten, welche die inneren Organe zweier
Meerschweinchen gefressen hatten, starb eins. Die 3 Ratten, we
brandbrot gefressen hatten, blieben sämtlich am Leben.

ällige Krankheitserscheinungen bei den mit Milzbrand gefütterten
ırden zu anfang nicht beobachtet; erst gegen Ende erscheinen
h krank, und zwar in ähnlicher Weise, wie die subkutan ge-
iere. Die makroskopischen Veränderungen bei den an Milzbrand
en Ratten sind kurz folgende. Im subkutanen Bindegewebe
ı; dagegen zeigte dasselbe in einzelnen Fällen, nicht regelmäſsig,
ıengelbe Verfärbung. Die subkutanen Lymphdrüsen waren zu-
l dann auch nur in unregelmäſsiger Anordnung geschwollen und
gisch. Die Muskulatur zeigt keine Veränderung. Das Blut ist
d flüssig. Die inneren Organe Lunge, Leber, Nieren, Milz sind
erämisch und vergrössert. Die Blase stets, mit Ausnahme der
onischen Milzbrandes, prall angefüllt mit blutigem Urin. Sehr
ınd ganz abweichend von dem Darmbefunde, wie er bei Pferden
ern, die einem Darmmilzbrande erlegen sind, beschrieben, ist
befund bei den Ratten. Ich möchte denselben, seinem eigen-
ssehen nach, am ehesten mit einer Mischung der Veränderungen
ra- und Typhusdarme vergleichen. Der Magen ist stark aus-
meist mit dünner, wässeriger Flüssigkeit angefüllt. Das Darm-
onders in seinen obersten Teilen, etwas erweitert, aber schlaff,
angefüllt mit einem dünnschleimigen schaumigen Inhalte. Die
l zeigt keine Spur von Hämorrhagien oder Geschwüren und
eichtroter Farbe. An einzelnen Stellen finden sich längst-
u dem Darmrohr Anhäufungen von lymphatischen Infiltra-
Mesenterium und Mesenterialdrüsen zeigen nichts besonderes,
ıem Falle habe ich ein mesenteriales Ödem gefunden.

Darminhalte finden sich ausserordentlich viele desquamierte Epi-
Milzbrandbazillen waren darin mikroskopisch nicht nachweisbar.
den wenigen Fällen, in welchen ich den Darminhalt vermittelst
nverfahrens prüfte, wurden keine Milzbrandbazillen gefunden.
und in allen inneren Organen waren die Milzbrandbazillen stets
oisch nachweisbar und leicht zu züchten. Diese Kulturen aus
nkörper verhalten sich ganz genau, wie die ursprünglichen. Von
einer Ratte impfte ich eine Maus, ein Meerschweinchen und ein
ı. Diese Tiere sind in der üblichen Zeit der Infektion erlegen.
Aussehen der Milzbrandbazillen im Körper der Ratten weicht
gewöhnlichen häufig in sehr starkem Maſse ab. Im ungefärbten
sind viele derselben nur schwer erkennbar, sie zeigen alle mög-
men degenerativer Veränderung. In der gewöhnlichen einfachen
Anilinfarben behandelt, finden sich vielfach nur solche, die fast
Hüllen aussehen. In Schnitten färben sich diese Milzbrandbazillen
schlecht mit den einfachen Farblösungen, Die Gram'sche

Färbung, auch in der Modifikation von Günther oder Weige
nie brauchbare Resultate. Mit der Löffler'schen Methyle
färben diese Bazillen sich schon wesentlich besser. Eine g
derselben erhielt ich erst, als ich das Methylenblau in Seifen
Das Seifenbad ist in der Färbetechnik seit langer Zeit bekann
viele Anilinfarben darin gelöst, jedoch keine bemerkenswerte E
erzielt; nur die Lösung des Methylenblau gab gute Resulta
nicht gleichgiltig, welches Methylenblau man verwendet. Ic
rennomierten Bezugsquellen unbrauchbares Methylenblau erhal
sogar aus derselben das erste Mal vorzügliches, das nächste
meine Zwecke absolut schlechtes. Es ist mir nicht möglich, ein
ein gutes resp. schlechtes Methylenblau anzugeben; man muss e
Die Farblösung stelle ich in der Weise her, dass ich 1 g veneti
in 1 Liter warmen Wassers (destilliertes oder weiches) löse
Seifenlösung 1 g Methylenblau zufüge. Ist das Methylenblau
sich diese Färbeflüssigkeit wenigstens Monate lang. Bei mir
gefertigte Quantum noch niemals ein Jahr gedauert. Mit Vor
man die Farblösung im Wasserbade. Die Färbung geschieht
Sekunden, nur ausnahmsweise sind 2—3 Minuten erforderlich.
behandlung kann in der gewöhnlichen Weise mit Essigsäure
mit Alkohol, Anilinöl, Xylol (nach Kühne) vorgenommen we
vorteilhaft ist in manchen Fällen, besonders wenn die Milzb
sehr stark degeneriert sind, wie beim chronischen Rattenmilzbra
Fällen des Milzbrandes beim Menschen, eine Beizung mit Ka
braun (nach Kühne). Je nach der gewählten Modifikation
die Bazillen hellbau, schwarzblau oder dunkelbraun-schwarz.
Bazillen und den Kernen der Zellen ist der Zelleib auch deutl
gewöhnlich mit blasser Nuance. Dies gibt den Vorteil, das
deutlich die Lagebeziehungen der Bazillen zu den Zellen erke
Mögen auch diese Präparate in einzelnen Fällen, besonders bei
Milzbrande — wegen der teilweisen Überfärbung der Zellen
solcher Farbenpracht erscheinen, wie nach der Gram'schen M
gelungene Schnitte aus der Lunge eines an Milzbrand verstor
schweinchens, so hat diese Färbung doch den Vorteil voraus
die Bazillen und ihre Beziehungen zu den Zellen auch noch
Fällen deutlich erkennen kann, in denen die Gram'sche F
ständig versagt und keine Bazillen mehr nachweisst. Auf
können auch in den gewöhnlichen Fällen Milzbrandbazillen

[1]) Dr. Nissl (Frankfurt-Main), dem ich hiervon Mitteilung machte,
bekannt, das Seifenmethylenblau in etwas modifizierter Weise mit grosse
Färbung der Ganglienzellen.

t Leichtigkeit nachgewiesen werden. Ihre Überlegenheit beweist
ıg in den Fällen chronischer Milzbranderkrankung, indem sie
ırk degenerierte Milzbrandbazillen noch deutlich erkennbar macht.
nittpräparaten wurden die Milzbrandbazillen in der Darmwand
tlichen Organen gefunden. Am reichlichsten kommen sie in
n der Milz, in den Lungen vor, weniger häufig in den Nieren,
ı in der Darmwand. Hauptsächlich in der Leber, aber
r Milz und in den Lungen finden sich viele intracelluläre
zillen. Die Verteilung der Bazillen in den inneren Organen
s unregelmässig, besonders in Leber und Milz erscheinen
in Haufen dicht zusammengedrängt, daneben aber noch zahl-
isolierte. Ausser den noch deutlich erkennbaren Bazillen
besonders häufig bei länger dauernder Erkrankung in Milz und
ckige, bald grössere bald kleinere Stücke von zertrümmerten
eselben lagern zuweilen zwischen wohlerhaltenen, zuweilen aber
Zusammenhang mit den Milzbrandbazillen. Sie färben sich
ieselben, wenn auch langsamer. Bei dem Fütterungsmilzbrand
en inneren Organen die gleichen pathologischen Veränderungen
vie beim subkutan erzeugten. Sehr auffallend waren die
urt Müller) in jenem Falle, in welchem die Ratte 36 Tage
erfütterung starb. In der Leber dieses Tieres fanden sich
sen von Taenia megalocephala. In der Umgebung derselben
rere etwa wickengrosse unregelmässig knotige Nekrosen be-
elche in ihrem makroskopischen Aussehen den Conglomerat-
r menschlichen Leber sehr stark gleichen. Die mikroskopische
ıg bestätigte vollkommen diese Ähnlichkeit. Die gelappte und
ı Herden zusammengesetzte Form wurde noch viel deutlicher.
war der Herd vollständig nekrotisiert. An der Peripherie be-
reichliche Leukocytenamsammlung; an einzelnen peripheren
en sich zahlreiche grosse mehrkernige Zellen, die Kerne derselben
ändig wohlerhalten und glichen denen der gewöhnlichen Leber-
illen waren in denselben nicht vorhanden. Sehr lange, teil-
äden ausgewachsene Milzbrandbazillen wurden in den Rand-
ıals im nekrotischen Zentrum, in Haufen in sehr grosser
nden. Diese Bazillen wuchsen in Bouillon zu gewöhnlichen
ıs. Andere Bakterien, insbesondere Tuberkelbazillen wurden
len.

eissen (albinotischen) Ratten sind also empfänglich für Milz-
ht allein, dass sie alle nach subkutaner Impfung erkranken.
beträchtliche Anzahl (etwa über 50 %) dieser Tiere erliegt dem
nd zwar in gleicher Weise nach subkutaner, intravenöser und

intraperitonealer Impfung, wie auch nach Verfütterung mit
bazillen in geeigneter Weise. Gegen letztere Art der Impfung
mir sogar empfindlicher als weisse Mäuse. Von 8 mit Milzb
gefütterten Mäusen starb mir blos eine einzige an Milzbrand, d
überstanden die Infektion. Ähnliches konstatierte in seiner e
über den Milzbrandbazillus auch Robert Koch. Diese Emp
der Ratten ist aber keine absolute, wie etwa die der Mäuse
schweinchen, bei subkutaner Impfung. Denn stets überstehen e
liche Zahl der geimpften Tiere die Infektion. Individuelle
die unerkannt sind, müssen wohl die Ursache hierfür sein.
Potenz Kurt Müller).

Diese Empfänglichkeit der Ratten gegenüber Verfütterun
brandbazillen[1]) ist meiner Ansicht nach ebenso in lokalen V
begründet, wie auch deren Widerstandsfähigkeit gegen den
Impfmilzbrand von lokalen Verhältnissen abhängig ist.

Die meisten Physiologen, Kliniker und auch Hygieniker
dass das Vorkommen der Salzsäure im Magen weniger von Be
die verdauliche Funktion des Magens sei, als dass dieselbe Sc
ausübe gegen das Überwandern von Bakterien aus dem Ma
Darmkanal. Untersuchungen aus letzter Zeit haben gelehrt,
Schutzwirkung der Salzsäure weniger absolut ist, als man bish
hat. Es ist erkannt, dass diese Säure an Albuminate gebun
für den desinfektorischen Zweck verlustig werden kann.

Schon bei der einfachen Betrachtung des Magens der Rat
dass der laterale ösophageale Teil desselben von wesentlich an
sehen ist, als der mediane duodenale. Eine scharfe Leiste, qu
ganzen Umfang des Magens, scheidet einen um das doppelt
lateralen Teil des Magens von dem kleineren duodenalen. Unte
den Magen der Ratte auf Serienschnitten, so erkennen wir,
grössere laterale Teil des Mageninneren vollkommen mit P
ausgekleidet ist, der kleinere mediane nur mit einer Schleimh
wöhnlichem Charakter der Magenschleimhaut bekleidet ist. Be
also den Magen der Ratte vom physiologischen Standtpunkte
wir ihn zu seinem grössten Teile als eine subdiaphragmale
des Ösophagus anzusehen und nur dem kleineren Teile desselb
übliche physiologische Bedeutung, die dem Magen zukomm
werden. Es ist ohne weiteres klar, dass ein solcher Magen,
Ratten sehr viel weniger Salzsäure produzieren wird, wie

[1]) Schon Davaine hat diese Empfänglichkeit der Ratten gekannt. Die D
Arbeiten stehen mir nicht zur Verfügung, die Thatsache habe ich erst späte
meine Untersuchungen fast schon abgeschlossen waren.

osser, der in seiner ganzen Ausdehnung mit Magenschleimhaut
n ist. Vergegenwärtigen wir uns, dass ein Teil der Salzsäure
lbuminate gebunden und so wirkungslos werden kann, so verstehen
rum die Infektion der Ratten mit Milzbrand vom Magen aus zu
kommen kann, wenn die Milzbrandbazillen in grosser Menge und
Verteilung in eiweissreichen Substraten verfüttert werden. In den
ngenen Versuchen mit Verfütterung der Organe milzbrandiger
en, dürfen wir annehmen, dass beide Faktoren, die zum Zustande-
der Infektion erforderlich sind, richtig vereint waren: einerseits
ge der Eiweisskörper, die erforderlich ist zum Abstumpfen der
ndererseits aber auch die Menge der Bazillen, welche eine sichere
hervorrufen. In den Versuchen, in welchen die Ratten der Ver-
g nicht oder nur zum Teil erlegen sind, können verschiedene
le zur Erklärung herangezogen werden. In dem einen Fall wurden
dbazillen, vielleicht auch Sporen derselben, welche in dünner
herangezüchtet waren, auf Brod an 3 Ratten verfüttert. In dieser
sanordnung fehlten die Eiweisskörper, welche die Säure hätte un-
machen können; die Milzbrandbazillen gingen infolgedessen im
Grunde. Deswegen blieben diese 3 Tiere am Leben. In den 3 Ver-
in welchen die Organe milzbrandiger Ratten resp. Meerschweinchen
t wurden, sind blos 3 von den den 8 Tieren an Milzbrand gestorben.
3 Versuchen war die jeweils verfütterte Menge eine nur geringe.
n sind wir wohl zur Annahme berechtigt, dass entweder die Menge
isskörper zum Abstumpfen der Säure oder die Menge der Bazillen zu
neren tödlichen Infektion zu gering war. In mehreren Fällen, in denen
ren Organe von an Milzbrand gefallenen Kaninchen gefüttert
ergab die mikroskopische Untersuchung, dass die Milzbrandbazillen
geringer Zahl vorhanden waren; vielleicht war dieselbe zu gering,
tödliche Infektion hervorzurufen. Ein Teil der gefütterten Ratten
durch Vorbehandlung entschieden immunisiert. Von diesen vor-
ten Tieren sind blos 2 an Verfütterung gestorben.

ss die Ratten gegen die Wirkung der Milzbrandbazillen vom Magen
solchem Erfolge immunisiert werden können, schränkt die Be-
welche dem Aufbau der Magenschleimhaut nach dieser Richtung
messen ist, wesentlich ein. Wäre die Möglichkeit einer Infektion
rme aus einzig und allein von diesem Umstande abhängig, so wäre
nunisierung der Ratten gegen Darm-Milzbrand absolut unmöglich.
es gelungen ist, beweist meines Dafürhaltens, dass noch andere
le zur Erklärung dieser Thatsachen herangezogen werden müssen.
beiden Hypothesen, welche zur Erklärung der Widerstandsfähigkeit
en gegen Milzbrand zur Zeit in Betracht gezogen werden können

und von ihren Schöpfern auch wurden, scheinen mir nach de
meiner Untersuchungen vollständig unzureichend. Die Behau
die Milzbrandbazillen nach subkutaner Impfung zu Grunde
von Phagocyten aufgenommen und verdaut zu sein, halt
Metschnikoffs gegenteiliger Angabe, auf Grund der vielen üb
suchungen vollkommen aufrecht. Bei dem Fütterungsmilzbr
sich sehr viele intracellulare Bazillen, besonders in der Leber
wie die Ratte, kann also von der Infektion genesen, ohne da
brandbazillen von Zellen aufgenommen werden, es kann daran
gehen, trotzdem dass sie von Zellen aufgenommen werden.
cytose ist also vollständig gleichgültig für den Ausgang eine
Die von Behring konstatierte extravaskuläre baktericide W
Rattenblutes versagt gleichfalls vollständig. Von allen andere
abgesehen, ist mir in einem Versuche eine Ratte an Milzbrand
welcher die sehr abgeschwächten Bakterien des I Vaccin in d
eingespritzt wurden. Beide Hypothesen halte ich bezüglich de
resp. der hohen Widerstandsfähigkeit der Ratten für widerlegt.
aber eine Anschauung auszusprechen, auf welche Momen
worbene Immunität der Ratten zurückgeführt werden könne, h
vorgetragenen Untersuchungen nicht für ausreichend. Der zu
Satz Metschnikoffs hat auch noch seine Gültigkeit.

---

Werigo (15) machte zufällig die Beobachtung, dass bei
nach einer Injektion von Bacillus prodigiosus in die Blutbahn
cyten sehr rasch aus dem Blute verschwinden. Hieran anknü
er systematische Untersuchungen an, zuerst mit vollständig i
Substanzen: Carminpulver, welches in Wasser aufgelöst und im
sterilisiert war, dann mit verschiedenen Bakterien, dem Bacillus
pyocyaneus, dem Schweinerotlauf-, dem Milzbrandbazillus, dem
Vogeltuberkulose. Nach Karmininjektion geht die Verminderung
cyten im Blute sehr rasch vorüber und kehrt die Menge ders
zur Norm zurück. Bei Injektion von Bakterien in die Blutbahn —
Schilderung Werigos bezieht sich jedoch ausschliesslich auf de
bazillus — folgt der primären Verminderung eine zweite sehr
Vermehrung der Leukocyten. Dieses Phänomen tritt in gle
ein bei der Injektion abgetöteter wie auch lebender Bakterien (
Bakterienproteine), jedoch nur in dem Falle, dass das Tier d
eine kürzere oder längere Zeit überlebt. Die weissen Blutkör
schwinden aus dem Blute aus dem Grunde, weil dieselben die ei
Substanzen in sich aufnehmen und in die inneren Organe beförder
Vorgange sieht Werigo die Erklärung, warum bei manche

ı während des Verlaufes im Blute keine Bakterien gefunden
eselben bei tödlichem Ausgange erst in den letzten Stadien, bei
während der Acme im Blute erscheinen. Die Leukocytose bei
rankheiten ist eine Abwehrerscheinung des Organismus. Die
ngespritzten Substanzen beladenen Bakterien werden hauptsäch-
· Leber, in sehr viel geringerem Grade in der Milz zurückge-
e Endothelzellen der Leber, deren Protoplasma im normalen
aum sichtbar ist, zeigen schon 2 Minuten nach der Injektion
tliche Veränderungen. Sie sind geschwollen, wölben sich in den
m vor und füllen denselben mehr oder weniger aus; sie senden
us, welche häufig sehr fein und lang sind und der Gefässwand
hen. Schon 2½ M. nach der Injektion findet sich in der Leber
Menge von Bakterien, welche späterhin nur sehr wenig — bis
. i. — zunimmt. Die meisten Bakterien sind zu der Zeit schon in
Teil den endothelialen, zum Teil den Leukocyten, eingeschlossen.
der in beiden Zellarten eingeschlossenen ist ungefähr die gleiche.
rbeit weist Werigo der Lunge eine grosse Bedeutung bei Zu-
g der Bakterien bei, »peut-être aussi important que le foie«. In
nden sich 2½ M. nach der Einspritzung nur sehr wenige Bak-
meisten derselben liegen innerhalb von Pulpazellen, nur wenige
webe. Im weiteren Verlaufe ändert sich dies Bild sehr bedeu-
vorher kontrahierten Gefässe erweitern sich und sind angefüllt
chen bakterienfreien Leukocyten. Die freiliegenden Bakterien
Zellen eingeschlossen. Diesen Befund erklärt Werigo in der
die Bakterien von den Phagocyten der Milz direkt ohne Zwischen-
Leukocyten des Blutes aufgenommen werden. Innerhalb dieser
luzieren sie ihr Gift, welches die Leukocyten des Blutes anzieht.
immt also im Gegensatze zu früheren Untersuchern und den bis-
schauungen Metschnikoffs an, dass die Milzbrandbazillen im
s des Kaninchen eine positiv chemotaktische Wirkung auf die Leuko-
ben[1]); in gleicher Weise stehen seine Angaben im Widerspruche
herigen Anschauungen, dass ein grosser Teil der injizierten Massen
zurückgehalten werden und dass in diesem Organe eine Haupt-
Kampfes zwischen dem Organismus und den eingedrungenen
sei. Das weitere Schicksal der Bakterien (Milzbrandbazillen) in
z und Lunge beschreibt Werigo (16) in einer folgenden Arbeit.
er sind die ersten Erscheinungen, welche auf die Einspritzung
M. nach derselben vollständig ausgebildet. Ob die Leukocyten

[1]) n. des Herausgebers. Dass bei Kaninchen durch Injektion von Milzbrand-
sterilisierter Milzbrandödemflüssigkeit Leukocytose hervorgerufen wird, ist schon
ers. über die Ursachen der Immunität) nachgewiesen worden. Lubarsch.

die aufgenommenen Bakterien an die Endothelzellen abgeben, o
samt denselben von den letzteren aufgefressen werden, bleibt unents
Ausser den schon in der ersten Arbeit beschriebenen Veränderun
den Endothelzellen (makrophages hépatiques simples) beschreibt
noch eine sehr eigentümliche Zellart, welche mehrere Kerne, 5,
mehr enthält (makrophages hépatiques compliquès). Diese Zelle
höchst bizarre, komplizierte Gebilde vor. Ihre äussere Begrenzung
stark erweiterten Gefässen, innerhalb welcher sie liegen, vollstä
gepasst. Nach Werigos Ansicht sollen diese Zellen entstehen a
Fusion der Endothelzellen mit den mononukleären weissen Blutkör
Derartige Gebilde finden sich in reichlichster Menge auch bei dem Fü
milzbrand der Ratten; in denselben werden gelegentlich Milzbran
in grosser Menge gefunden. Während Werigo diese Gebilde
einheiten auffasst und ihnen eine aktive Lebensthätigkeit gegenü
Bazillen beimisst, habe ich mir über das Entstehen derselben ei
mechanische Auffassung gebildet. Wie auch Kurt Müller bes
hat, erleiden die Kapillargefässe der Leber der Ratte — auch der
mit Milzbrand infizierten Tiere — eine Erweiterung, durch we
Leber eine mit relativ grossen Hohlräumen durchsetzte wabige Be
heit annimmt. Diese, gelegentlich stark erweiterten, Hohlräume si
sehr viel engere Übergänge miteinander verbunden. An diesen v
Stellen können Leukocyten und auch Bazillen hängen bleiben und
verstopfen. Nachdem einmal der Blutstrom so behindert ist, w
dem Hohlraume weitere Leukocyten und Bazillen zurückbehal
mögen durch Zusammensinterung diese Massen entstehen, welche zu
gesetzt sind aus Endothelzellen, Leukocyten und Bakterien, und die
als Zelleinheiten ansieht. Bei der mikroskopischen Betrachtun
Gebilde ist es meines Erachtens nicht möglich, mit Sicherheit c
abzugeben, ob ein Bazillus ursprünglich innerhalb einer Zelle gel
oder zwischen mehreren festgehalten ist. In solchen zweifelhafte
wird wohl jedermann geneigt sein, sein Urteil nach der Seite h
geben, die seinen allgemeinen Anschauungen am meisten entspricht.
in diesen Gebilden finden sich Milzbrandbazillen auch noch in Le
und in Endothelzellen. Diese Zellen zeigen nur ausnahmsweise
Aussehen. Ebenso finden sich aber auch an den Bakterien die
eines Kampfes nach Art der bekannten Degenerationsformen.
Leukocyten sind diese Degenerationserscheinungen der Bazillen a
handen, aber nicht so hochgradig wie in den Makrophagen. Di
cyten des Blutes sind also nicht so stark im Kampfe mit den
wie die Makrophagen. Aus diesem Grunde auch geben sie dies
letztere ab. Die Menge der Bakterien in der Leber erreicht ihr M

$^1/_2$ Minuten p. i., fällt dann zuerst in den nächsten $3^1/_2$ M. sehr rapide
on der 10. Minute bis zur 3. Stunde ist der Abfall weniger stark.
nd der nächsten 12 Stunden hält sich die Menge ungefähr auf gleicher
ınd steigt dann sehr rasch bis zum Tode. Im Endstadium sind die
ı Bazillen frei. Der Entwickelungsgang dieser Erscheinungen beweist
Kampf zwischen den Zellen des Organismus und den Bakterien. In
Kampfe unterliegen die Zellen, nachdem sie anfangs siegreich er-
n sind. Die Bazillen werden frei, vermehren sich von nun an ungestört
ervölkern zum Schlusse die Blutbahn. Der Vorgang in der Milz zeigt
ınz andere Anordnung. Die Menge der eingeschleppten Bakterien ist
erst keine so grosse. Das Maximum wird erst später erreicht. Der Ab-
t weniger steil, der Aufstieg in der Agone aber mindestens ebenso rapide.
ersten Periode sind die meisten Bazillen innerhalb von Leukocyten
ılpazellen eingeschlossen. Im zweiten Stadium aber schon finden sich
azillen, wenn auch zuerst noch in geringer Menge; im dritten da-
sind die freien ausserordentlich zahlreich. Die eingeschlossenen
ı sind sämtlich degeneriert, die freien dagegen wohl erhalten. Die
eiten Stadium in der Milz frei liegenden Zellen werden zum Teil
den Blutstrom in die Leber übergeführt, und dort von Endothel
aufgenommen, zum Teil in der Milz von Leukocyten umzingelt. In
lz gehen ausser den Bakterien auch noch weisse und rote Blutkör-
ı zu Grunde, deren Trümmer als Körner in den Gewebszellen er-
n. In dieser zweiten Arbeit legt Werigo den Lungen keine selb-
e Bedeutung im Kampfe des Organismus mit den Bakterien bei.
ndbazillen werden innerhalb derselben nur in Leukocyten und auch
in geringer Menge gefunden; eine eigene Thätigkeit entfalten die
hymzellen durchaus nicht.

ie Hauptbedeutung im Kampfe des Organismus mit den Bazillen
also den Endothelzellen der Leber zu. Von den Milzzellen werden
nismässig nur wenige Bazillen aufgenommen. In denselben gehen
zillen nur langsam zu Grunde. Die Zellen der Milzpulpa werden
ihesten kampfunfähig. Die Bazillen werden frei. Der Blutstrom
die freien Bazillen der Leber zu; hier dauert der Kampf noch
Allmählich aber ermüden auch die Endothelzellen der Leber,
aus der Milz und den übrigen Organen immer neue frische Bazillen
Organ gebracht werden. Zuletzt werden auch die Makrophagen
nfähig. Die Bazillen bleiben nunmehr frei, sie vermehren sich un-
weiter. Das Tier geht zu Grunde.

Verigo hat seinen Arbeiten die Phagocytentheorie Metschnikoffs
elegt und dieselbe mit Konsequenz durchgeführt. Einen Einwand
Werigos Ausführungen habe ich oben schon geltend gemacht; er

betrifft die Makrophages hépatiques compliquès. Des weiteren aber
ich einen prinzipiellen Einwand gegen diese Versuchsanordnung u
Beweiskraft erheben. So lange der bakteriologischen Forschung n
Aufgabe zukam, den Nachweis zu führen, dass gewisse Bakterien
gene Eigenschaften überhaupt besitzen, hatten Injektionen von
Bakterienmengen unter die Haut, in die Blutbahn oder sonst wohi
ihre Berechtigung. Denn mit solchen Injektionen sollte bloss die V
vielleicht auch noch der stärkere oder schwächere Grad derselben
gewiesen werden. Heutzutage verlangt niemand den Nachweis meh
Milzbrandbazillen Kaninchen zu töten vermögen. Wollen wir he
Vorgänge in unseren Experimenten studieren, wie sie beim natü
Vorkommen der Bakterienkrankheiten ablaufen, so müssen wir vo
Dingen danach trachten, in diesen der natürlichen Infektion m
nahe zu kommen. Die Injektion kolossaler Mengen von Milzbrand
in die Blutbahn steht mit dieser Forderung im schroffsten Widers
Werigos Ergebnissen gegenüber dürfen wir stets noch den Einw
heben, dass unter solch exceptionellen Verhältnissen auch excep
Funktionen der Organe sich ereignen. Wenn auch nach Injektion d
brandbazillen in die Blutbahn eines Kaninchens in der Leber die
und wichtigsten Veränderungen sich vollziehen, so kann daraus kein
der Schluss gezogen werden, dass ein gleiches auch beim Milzbra
Menschen regelmässig stattfindet.

v. Dungern (17) impfte Kaninchen mit einer Mischung vo
brandbazillen und Friedlaender'schen Pneumoniebazillen. Die Mil
bazillen waren bei 36° C. auf gewöhnlichem Agar während 1—2
gezüchtet, töteten Meerschweinchen innerhalb 36—48 Stunden,
also nicht sehr virulent. Eine Mischung dieser Milzbrandbazill
den Pneumoniebazillen wurde Kaninchen das eine Mal in die
Augenkammer, das andere Mal subkutan injiziert. Des weiteren
Milzbrandsporen, umhüllt mit einer Kultur der Friedlaender'schen B
in gleicher Weise verimpft. Fünf Kaninchen wurden geimp
dem Blute eines an Milzbrand verstorbenen Meerschweinchens
Friedlaender'sche Bazillen künstlich beigemischt waren. Während
liche Kontrolltiere der Milzbrandinfektion erlagen, starb von d
einer Mischung geimpften nur ein einziges, und zwar eines v
fünf, welche mit der Mischung des Milzbrandblutes geimpft
Nach überstandener Infektion hatten die Tiere aber keine Im
erlangt. Von 18 Tieren wurden 9 geimpft, sie erlagen prom
Infektion. Aus diesen Versuchen geht hervor, dass eine Mil
infektion gehemmt wird, wenn Friedlaender'sche Bazillen sich
Infektionsstelle befinden. Da eine Immunisierung nicht zustande

nn daraus geschlossen werden, dass die Milzbrandbazillen unter dem
usse der Friedlaender'schen Bazillen zu Grunde gehen, bevor sie auf
Organismus immunisierend gewirkt haben. Die Milzbrandbazillen wer-
an der Infektionsstelle von Phagocyten aufgenommen und zerstört.
Schwächung pathogener Spaltpilze den Phagocyten gegenüber ist auf
lei Weise denkbar: Erstens kann es sich um eine baktericide oder
ckelungshemmende Wirkung nach Art der Antiseptika handeln; es
e zweitens eine Abschwächung der Virulenz statthaben, und drittens
e eine Zerstörung der produzierten toxischen Substanzen vor sich
. Auf künstlichem Nährboden in Gemeinschaft mit den Friedlaender'-
wachsen die Milzbrandbazillen, die Sporen keimen aus und diese
vermehren sich. Gleiches geschieht im Organismus. Dadurch
e erste Möglichkeit widerlegt. Milzbrandbazillen wurden 14 Tage lang
meinschaft mit den Friedlaender'schen gezüchtet, dann auf gewöhn-
Agar überimpft und von dieser Kultur ein Meerschweinchen geimpft.
be war gerade so virulent wie die ursprüngliche. Eine Abschwächung
Bazillen ist also auch nicht die Ursache. Drei Kaninchen wurden
eicher Zeit Milzbrandbazillen in die vordere Kammer des einen Auges,
des anderen Friedlaender'sche Pneumoniebazillen eingespritzt. Diese
gingen ebenso prompt zu Grunde wie die Kontrolltiere. Wurde aber
Milzbrandinfektion erst ein oder mehrere Tage nach der intravenösen
tion sterilisierter Kapselbazillen vorgenommen, so verlief die tödliche
kheit sehr viel langsamer.

Stark chemotaktisch wirkende Substanzen, wie sterilisierte Kapsel-
en, welche bei extravaskulärer Injektion Eiterung hervorrufen, halten
njektion in die Blutbahn die Leukocyten in den Gefässen zurück.
Injektion sterilisierter Kapselbazillen in die Ohrvene sind es haupt-
ch die Kapillaren und Venen der Lunge, welche die weissen Blut-
rchen in ungeheurer Menge zurückhalten. Im Gegensatze hierzu nimmt
ahl der Leukocyten in den peripheren Blutgefässen ab, sodass man etwa
nden nach der Injektion nur etwa den zehnten Teil der gewöhnlichen
al in denselben findet. Nach ungefähr 24 Stunden ist die Menge
veissen Blutkörperchen in den Hautgefässen wieder normal oder sogar
gesteigert. v. Dungern ist geneigt, aus diesem Verhalten der Leu-
en die zeitlichen Unterschiede in der Widerstandskraft der Tiere gegen-
der gleichen Milzbrandinfektion sofort und einige Zeit nach Injektion
terilisierten Kapselbazillen zu erklären. Auf diesen Antagonismus
hen Milzbrandbazillen und anderen Bakterien hat zuerst Emmerich
erksam gemacht, er ist dann vielfach bestätigt worden (Paulowsky,
tson Cheyne, Bouchard, Blagovestchensky, Buchner).

---

7.

# Der Milzbrand beim Menschen.

Von

**O. Lubarsch,** Rostock, und **G. Frank,** Wiesbaden.

---

## Litteratur.

1. Albrecht, 5 weitere Fälle von Pustula maligna. St. Petersburger med. Woch 1879, No. 4.
2. Baumgarten, Pathologische Mykologie, Bd. II.
3. Blume, Verhandl. deutscher Naturforscher und Ärzte in Nürnberg. Bd. II, 2. Leipzig 1894. S. 433.
4. Buisson, Note sur un cas de charbon intestinal chez l'homme. Archives de m expériment. etc. 1889, No. 6.
5. Brieger und Fränkel, Untersuchungen über Bakteriengifte. Berliner klin. W schrift 1890, No. 11.
6. Coronado, Pustula maligna. Confirmacion de la bacteridia patogena. Chronic. chirurgica de la Habana 1892, No. 8.
7. Dittrich. Primäre Milzbrandinfektion des Magendarmkanals. Wiener klin. Woch 1891, No. 47.
8. Eppinger, Die Hadernkrankheit. Jena 1894, G. Fischer.
9. Frank, G., und Lubarsch, O., Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Zur Pathogenese des Milzbrandes bei Meerschweinchen und Kaninchen.
10. Goldschmidt, Ein Fall von Anthrax intestinal. beim Menschen. Münchene Wochenschr. 1891, S. 107.
11. Derselbe, Über Milzbranderkrankungen unter den Arbeitern der Nürnberger industrie. Verhandl. der Gesellschaft der Ärzte und Naturforscher zu Nürnberg. 1894. S. 428.
12. Hankin, British med. journ. 1889.
13. Jacobi, 4 Fälle von Milzbrand beim Menschen. Zeitschr. f. klin. Medicin. S. 400.
14. Karg, Das Verhalten der Milzbrandbacillen in der Pustula maligna. Fortschr. d Bd. VI, S. 529.
15. Karlinski, Eine seltne Darmtyphuscomplication. Berl. klin. Wochenschr. 1888,

essnikow, Zur Casuistik des Darmmilzbrandes beim Menschen. Ruskaja medicina ., No. 37.
ıdorski, Ein Fall von Infection mit Milzbrand durch eine verletzte Haut. Wratsch ), No. 31.
ınnhals, Zur Casuistik und Ätiologie der Hadernkrankheit. Zeitschr. f. Hygiene, II, 1887.
rloff, Über eine im Laboratorium acquirirte Milzbrandinfection etc. Deutsches iiv f. klin. Medicin, Bd. 44.
win, A., Über den Milzbrand beim Menschen. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. XVI, 17 u. 18.
oarsch, Untersuchungen über die Ursachen der angeborenen und erworbenen unität. Berlin 1891, A. Hirschwald. Speziell S. 111 ff.
ıdi, Sur les substances toxiques produites par la bactéridie charbonneuse. Le etin méd. 1891, No. 80.
lge, S., La maladie des tireurs de laine (charbon broncho pneumonaire) Archives a médecine expérim., T. II, p. 759.
rtin, On the chemical pathology of diphtherie compared with that of anthrax etc. . med. journ. 1892, May 26.
sing, Weitere 4 Fälle von Anthrax int. St. Petersburger med. Wochenschr. 1876, 32.
rkel, F., Ein Fall von Gehirnmilzbrand. Münchener med. Wochenschr. 1892, No. 47.
rkel, S., Experimentelle Studien über den Milzbrand der Nürnberger Bürsten-istrie. Verhandl. deutscher Ärzte u. Naturforscher in Nürnberg 1894, Bd. II, S. 431.
ller, K., Der äussere Milzbrand bei Menschen. Deutsche med. Wochenschr. 1894. lerabdruck.
sarow, Wratsch 1886, No. 41.
m, Zur Histologie des äusseren Milzbrandcarbunkels. Dissert. Tübingen 1887.
ltauf, R., Zur Ätiologie der Hadernkrankheit. Wiener klin. Wochenschr. 1888, 18—26.
senblath, Über einen Fall von Milzbrand beim Menschen. Virchows Archiv, Bd. 110, 84.
ıimmelbusch, Deutsche med. Wochenschr. 1894, No. 28.
ınitzler, Der äussere Milzbrand des Menschen. Deutsche med. Wochenschr. 1894, 39.
aus, Le charbon. Annales de l'institut Pasteur, Bd. I.
vel, 2 Fälle von Gastro-Enteritis nach Genuss eines Schinkens. Correspondenzbl. f. weizer Ärzte, Jahrgang XVII, 1887.
swinkel, Über Bakterienvernichtung im Froschkörper. Fortschr. d. Medicin, Bd. 8, .
gner, E., Die Intestinalmykose und ihre Beziehung zum Milzbrand. Archiv f. Heil-de 1874.
ggin, A case of mycosis intestinalis or anthrax. New York med. journ. 1891, No. 28.
ssokowicz, Zur Lehre vom Milzbrand. Wratsch 1891, No. 43.
gler, Lehrbuch der allgem. Pathologie, Bd. I.

)er Milzbrand ist jahrelang das Lieblingsstudium der experimen-en Pathologen gewesen. Alle grossen Fragen, die Pathogenese, die ıität in allen ihren Beziehungen, die Vererbung von Krankheiten etc.

sind hauptsächlich und in erster Linie am Milzbrandbazillus studiert w
In gleicher Weise diente er als Grundlage für bakteriologische Studi
dem Gebiete der Hygiene. In den letzten Jahren hat sich dieses In
bedeutend verringert. Sicher steht dies im Zusammenhange mit Beh
fundamenteller Entdeckung der antitoxischen Wirkung des Blutserun
munisierter Tiere. Der Milzbrandbazillus bildet in Kulturen kein
oder doch nur in sehr unbedeutender Menge. Ob im Blute gegen
brand immunisierter Tiere antitoxische Wirkung nachgewiesen, ist mi
bekannt geworden. Das von Behring aufgestellte Axiom, dass
worbene Immunität auf einer antitoxischen Wirkung des Blutserums b
findet auch im Milzbrand seine Widerlegung.

Im folgenden soll denn auch im wesentlichen die Patholog
Milzbrandes beim Menschen besprochen werden, ohne dass auf die
der allgemeinen Mykopathologie noch spezielle Rücksicht genommen
Auch in bezug auf die Morphologie und Biologie des Milzbrandbazil
auf die vorausgegangene Abhandlung von Foth verwiesen. — Auch
Menschen können wir, wie bei dem spontanen und experimentellen
brand der Tiere, nach dem Modus der Infektion drei verschiedene
unterscheiden: 1. den Impfmilzbrand, 2. den Inhalationsmilzbrand,
intestinalen Milzbrand.

## I. Der Impfmilzbrand.

Der Impfmilzbrand des Menschen unterscheidet sich von dem de
im wesentlichen dadurch, dass bei letzteren die so charakteristisch
brandpustel nicht auftritt. Die Pustula maligna beginnt beka
als ein kleines, anfangs klares, dann blaurotes Bläschen, welches nach
Zeit durch Platzen der Epitheldecke sich in ein kleines, juckend
schwürchen umwandelt, dessen Ränder etwas gewulstet und dessen
mit blaurotem, oder auch schmutziggrünem nekrotischem Material b
ist. Oft bemerkt man auch auf geröteter und infiltrierter Haut ein
vorragende Anschwellung, indem sich um eine schwarzblaue z
Masse die Haut wallartig abhebt; unter dem Schorf findet man dan
oder leicht rötliche, wenig getrübte Flüssigkeit, in welcher sich
weissen und roten Blutkörperchen die charakteristischen Milzbrandb
in mehr oder weniger grosser Anzahl finden. Das Aussehen der
brandpustel ist somit charakteristisch und es musste auffallen, das
ähnliche Veränderungen bei anderen Tieren nicht vorfinden und
experimentell nicht hervorgebracht werden können. Es ist dahe
manchen Autoren, z. B. von Baumgarten (2), die Auffassung ve
worden, dass die Milzbrandpustel des Menschen immer auf einer
infektion mit Eitermikroben beruhe und dadurch der Unterschied

dem Hautmilzbrand der Tiere entstände. Nun findet man ja aller- oft genug in den Milzbrandpusteln neben Milzbrandbazillen noch ylokokken, Streptokokken nnd gewöhnliche Hautsaprophyten; aber eweist noch keineswegs, dass diese Mikroben hier eine ätiologische spielen; denn es ist selbstverständlich, dass sobald eine Nekrose der rmis eingetreten ist, die verschiedenartigsten Spaltpilze von der Haut- äche aus in die Pustel einwandern können, wie wir das ja in ganz er Weise in der Pockenpustel zu sehen bekommen. Weiter hat üller (27) 4 Fälle untersucht, in denen sowohl mikroskopisch, wie ell ausschliesslich Milzbrandbazillen aufgefunden wurden; auch hat t Recht darauf hingewiesen, dass die Milzbrandbazillen auch allein ähigkeit besitzen, Nekrose hervorzubringen. Der Hauptgrund, wes- der Hautmilzbrand des Menschen so abweichend von dem der Tiere egt wohl mit darin, dass namentlich bei unseren Experimentaltieren inimpfung stets in grössere Wunden geschieht oder die Milzbrand- n von vornherein in die tieferen Gewebspartien hinein gepresst n, während beim Menschen die Infektion von ganz geringfügigen en aus oder durch die unverletzte Haut zu Stande kommt. Dass es thatsächlich der Fall ist, dafür spricht z. B. die Beobachtung von lorski (17), wo ein Hirt sich beim Häuten von an Milzbrand gefallenen n infizierte, ohne dass eine irgendwie nachweisbare Läsion der Haut nden gewesen wäre. Für unsere Anschauung sprechen noch folgende e:

1. Infiziert man Tiere durch Einreiben von Milzbrandbazillen in die unverletzte Haut, so erhält man wenigstens mikroskopisch Bilder, die denen beim menschlichen Hautmilzbrand sehr ähnlich sind (Nekrosen in der obersten Epidermisschicht);
2. findet beim Menschen die Infektion in Anschluss an ausgeprägtere Stich- oder Kratzwunden statt, so kann die Veränderung der Haut eine abweichende, mehr diffuse sein; so waren z. B. in einem Falle von K. Müller, wo die Infektion durch eine Injektionsspritze vermittelt war, und in den Fällen von Jacobi (13), wo die Milzbrand- bazillen ebenfalls direkt unter die Haut gespritzt waren, die Ver- änderungen der Haut abweichende; die oberflächlichen Nekrosen traten zurück oder fehlten, wie in den Fällen von Jacobi, völlig, während diffuse ödematöse Infiltrationen das Krankheitsbild be- herrschten [1]).

[1]) Wenn Jacobi bei seinen nach Arseninjektionen erfolgten Fällen annehmen zu dürfen dass der erste Patient bereits milzbrandkrank gewesen und von ihm aus die Infektion deren Patienten erfolgte, so spricht dagegen der anatomische Befund beim ersten en, indem hier ebenfalls keine Milzbrandpustel vorhanden war, sondern diffuses Milz- lem, wie in den anderen Fällen, bestand.

Was die histologische Struktur der Milzbrandpustel anbetri stimmen wohl alle Autoren mit der Schilderung überein, wie si Ziegler (39) in seinem Lehrbuch gegeben hat. Die Epidermis ist oberflächlichen Partieen nekrotisiert und abgehoben, so dass ein mit keit gefülltes Bläschen entsteht; der Inhalt besteht bald aus einer ze eiweissreichen Flüssigkeit, bald aus einer solchen, die zahlreiche, oder auch rote Blutkörperchen enthält; von hier aus geht eine e liche Infiltration verschieden tief in die Umgebung hinein, oft se gedehnt und bis ins Unterhautzellgewebe reichend, mitunter aber ringe Dimensionen annehmend. Eine besondere Aufmerksamkeit h neuerdings dem Verhältnis der Leukocyten zu den Milzbrandbazil schenkt. Palm (29), der unter Zieglers Leitung arbeitete, fand die stets ausserhalb von Leukocyten vorwiegend im Papillarkörper u obersten Schichten des Korium liegend, während im Unterhautzell nur ganz ausnahmsweise gut färbbare Bazillen vorkamen; hiervon scheidet sich aber der Fall von Straus (33), wo gerade im Unterh gewebe und in der ödematösen Umgebung der Pustel reichlich, langen Fäden ausgewachsene Bazillen gefunden wurden. Im Gegen Palm konnte dagegen Karg (14) in seinem Fall von Pustula mali Bazillen ausnahmslos in Zellen vorfinden; oft lagen sie zu m (bis 6) in zusammengeknickter Stellung in den Zellen; auch in den anderen Organen — der Fall endete lethal — wurden die Milzbrand vorwiegend in Leukocyten gefunden. Da es nicht gelang aus den oder Milzsaft Kulturen zu erhalten, so glaubt Karg, dass die Verni der Milzbrandbazillen durch die Phagocyten im Metschnikof Sinne stattgefunden habe. Auch Lubarsch (21) konnte in einem F Pustula maligna im Papillarkörper die überwiegende Anzahl der in ein- und mehrkernigen Leukocyten auffinden; im Unterhautgew überhaupt nur sehr vereinzelt Bazillen vorkamen, wurden sie ausn in Zellen gefunden. Die Bazillen zeigten dabei verschiedenartige rationserscheinungen; einzelne waren ungleichmässig gefärbt und fressen, andere zeigten Anschwellungen und Verkrümmungen, wieder Kapselbildung und vakuoläre Degeneration. Auch Voswinkel (35) einem in Heilung ausgehenden Fall in den tiefsten Schichten de mässig zahlreich Milzbrandbazillen immer in Zellen eingeschlossen. blath (30) dagegen konnte intracelluläre Bazillen nicht auffinden un A. Lewin (20) fand in seinen 2 Fällen die überwiegende Menge der extracellulär und nur eine geringe Anzahl intracellulär gelegen; Angaben rühren auch von K. Müller, Lievin und Wyssokowicz (3 Bei dieser grossen Inkonstanz der Befunde ist es schwer ein Urte die Bedeutung der Phagocytose beim menschlichen Milzbrand zu ge

arsch hat auf Grund der von ihm untersuchten Fälle den Satz auf-
llt, dass »das Vorkommen der Phagocytose beim menschlichen Milz-
l und der Parallelismus zu dem Verlauf desselben und zu dem Unter-
der Bazillen zweifellos sein dürfte«, woraus er aber noch keineswegs
Schluss zieht, dass die Heilung von der Thätigkeit der Phagocyten ab-
. Die Angaben über das Fehlen der Phagocytose beim menschlichen
rand sind keineswegs gleichwertig; so kann man z. B. den Unter-
ngen K. Müllers, der ausschliesslich Pustelinhalt in Deckglastrocken-
raten untersuchte, keine entscheidende Bedeutung zumessen; in
en Fällen, wo der Milzbrand tödlich endete, ist es nicht überraschend,
die Phagocytose fehlte. Immerhin scheint aber festzustehen, dass die
ocytose beim Hautmilzbrand des Menschen inkonstant ist und dass
ie Lubarsch ganz allgemein auseinander gesetzt hat, wesentlich
hemisch-mechanischen Vorgängen beruht, ohne stets dem Zwecke der
rienvernichtung zu dienen.

Was die Weiterverbreitung der Milzbrandbazillen von der Haut aus
rifft, so hat schon Straus betont, dass die Verbreitung ausschliess-
auf dem Wege der Lymphbahnen geschehe; die Beobachtung der
lnen Fälle bestätigt diesen Satz immer von neuem, wie auch die
von Kurloff (19), K. Müller u. a. zeigen. Dass der Hautmilzbrand
ltnismässig gutartig ist, geht aus zahlreichen Mitteilungen hervor;
nnte Müller in 13 Fällen Heilung beobachten; auch Coronado (6),
zuerst in der Havanna Milzbrandfälle beobachtete, berichtet über nur
Todesfall bei 8 Fällen von Milzbrandpustel. Goldschmidt (10, 11)
te unter 30 Fällen 3mal tödlichen Ausgang beobachten, wobei es übrigens
in einem Falle um Darmmilzbrand gehandelt zu haben scheint.
essant ist es auch, dass in den 4 Fällen von Jacobi, wo die Milz-
lbazillen direkt ins Unterhautgewebe gespritzt waren und insofern die
recht ungünstig lagen, nur in einem Falle tödlicher Ausgang ein-
und ein Fall sogar ohne jede Behandlung heilte. Freilich ist die
nose der Erkrankung nicht immer gleich günstig; so scheint es
ntlich sicher zu sein, dass die Pusteln am Kopf, Hals und Rumpf
weit üblere Prognose bieten, wie die an den Extremitäten. Nach
arow (28) starben von

| | | |
|---|---|---|
| Individuen mit Milzbrandpusteln an | Kopf und Gesicht | 26,31 % |
| „ „ „ „ | Rumpf | 22,73 „ |
| „ „ „ „ | Hals | 18,52 „ |
| „ „ „ „ | obere Extremität | 13,88 „ |
| „ „ „ „ | untere „ | 5,12 „ |

Freilich hängt die Mortalität zum Teil wohl auch von Zufälligkeiten
o starben z. B. von 288 Menschen, welche in den Jahren 1886 bis

1888 im deutschen Reiche an Milzbrand erkrankten, nur 4, währ
Mortalität in Preussen allein im Jahre 1885 20 % (10 unter 53),
Jahre 1890 im deutschen Reiche immerhin auch 10 % (11 Fäll
111 Erkrankungen), betrug. Jedenfalls geht aus diesen Zahlena
hervor, dass bei der Infektion von der Haut aus eine Allgemeinin
nur in einer Minderzahl von Fällen eintritt. Diese Thatsache m
Auge behalten werden, wenn man den Wert der Heilungsmethoden
achten will. Gerade in neuester Zeit ist hierüber eine Kontroverse z
K. Müller und Schnitzler (32) entstanden, von denen ersterer Ve
einer absolut konservativen Therapie ist. Ohne uns näher auf
Streit einzulassen, müssen wir doch bemerken, dass es Müller n
lungen ist, den Beweis zu erbringen, dass durch eine Excision de
brandpustel oder Incision eines Milzbrandödems grössere Gefahren
Patienten entstehen; und auf der anderen Seite besteht doch imm
wenn auch gerade nicht grosse Gefahr, dass von dem primären H
Milzbrandbazillen in die Blutbahn übergehen. Die Gefahr, da
einer Excision durch die Eröffnung von Lymphbahnen Bazillen
Kreislauf hinein gelangen können, ist doch bei gründlicher Opera
gesunden Gewebe kaum vorhanden, zumal im Anfang die Mil
bazillen nur in den ganz oberflächlichen Schichten der Haut vor
sind. —

Was den pathologisch-anatomischen Befund in den inneren C
anbetrifft, so sei hier nur hervorgehoben, dass hämorrhagisch-nek
Veränderungen embolischer Natur, namentlich in dem Magen-Dar
nicht selten beobachtet werden. Auf die übrigen Veränderungen s
weiter unten bei der Besprechung der Theorie der Milzbranderkr
eingegangen werden.

Dass der Infektion in erster Linie solche Menschen ausgeset
die mit Vieh zu thun haben, ist eine längst bekannte Thatsach
Reichsseuchenstatistik zeigt das deutlich, indem in den Jahren 18
unter 363 an Milzbrand erkrankten Menschen sich 187 Fleisch
Abdecker befanden. In neuerer Zeit ist aber noch von Goldsch
Merkel (25) u. a. die Aufmerksamkeit auf das Vorkommen von Ha
brand bei Pinselarbeitern gelenkt worden; die Krankheit von
Ganzen 30 Fälle beobachtet wurden, verlief allerdings nur 3 mal t
neben der Ausbildung der Hautpustel waren aber stets schwerere
meinerscheinungen vorhanden. In der Diskussion über Merkels
wurde auch von Blume (3) mitgeteilt, dass in Lahr, wo die Pinselfab
in hoher Blüte steht, in den letzten Jahren mehrere Fälle von Milzbra
gekommen sind. Dass die Infektion durch die Borsten milzbrandkrank
geschieht, ist wohl sicher; thatsächlich konnte auch durch S. Merk

wiesen werden, dass das in den Pinselfabriken zur Desinfektion
rsten übliche Verfahren nicht genügt, um Milzbrandsporen zu ver-
.

## 2. Der Inhalationsmilzbrand.

'ährend man noch durch Tierexperimente das Vorkommen des In-
ısmilzbrandes zu beweisen suchte, waren schon beim Menschen nicht
Beobachtungen gemacht worden, welche auf das Vorkommen eines
ionsmilzbrandes hinwiesen. Es sind das die Beobachtungen über
dern- und Wollsortiererkrankheit.

it dem Namen »Hadernkrankheit« wird eine Infektion mit Milz-
azillen bezeichnet, welche bei Personen, die in Papierfabriken mit
ortieren und Zerzupfen von Lumpen (Hadern) beschäftigt sind,
Inhalation entsteht. In England kommt die gleiche Krankheit bei
rn vor, welche Schafwolle sortieren (Woolsorters disease). In Nieder-
ch und Steiermark stellte Eppinger (8) fest, dass innerhalb der
1865 bis 20. Mai 1888 77 Erkrankungen vorgekommen sind, von
nur 9 in Genesung ausgingen. Diese Krankheit zeigt nur selten
nale Erscheinungen: Unbehagen, Schwindel, Hinfälligkeit, Somno-
oryza, Thränen der Augen, trockener Husten und Brustbeklemmung,
setzt sie ganz plötzlich ein. Sie ist charakterisiert durch Störungen
lgemeinbefindens und des Respirationsapparates: Frostanfall, auch
elfrost, hohes Fieber bis auf 40° C., darauf Kollapstemperatur, Kopf-
z, quälendes Oppressionsgefühl der Brust, Kurzatmigkeit, krampfar-
kurzer Husten und Seitenstechen, hochgradige allgemeine Schwäche
infälligkeit. Die objektiven Symptome sind: Cyanose von Beginn
euritische und pneumonische, oder nur pneumonische Symptome,
frequenter Puls und rasch auftretende Herzschwäche, Kühlerwerden
xtremitäten, Erhaltenbleiben des Bewusstseins und auffallendes Angst-
Die Erkrankten erliegen nach 1—2, längstens nach 5—6 Tagen.
enesung erfolgt sehr selten und dann unter sehr langsamer Re-
escenz. Nachdem erst Kundrat, dann sicherer Frisch[1]) und
uf (29a) in einigen Fällen den Nachweis geführt hatten, dass es
ım Milzbranderkrankung handelt, konnte Eppinger in einer
en Anzahl von Fällen die Paltauf'schen Angaben bestätigen. Er
ıch besonders nach, dass die von Krannhals (18) aus der Rigaer
papierfabrik »Ligat« berichteten Fälle, die durch den Bazillus des
en Ödems verursacht sein sollten, ebenfalls zum Inhalationsmilzbrand
n.

---

1) Frisch, Experimentelle Untersuchungen über die Hadernkrankheit. Wiener med.
chr. 1878, No. 3—5.

Eppinger selber hat 8 Fälle dieser Krankheit obduzieren u
suchen können. In sieben ist es ihm gelungen, die typischen I
bazillen zu züchten und Tiere damit zu infizieren. Im 8. wurde d
erst 48 Stunden p. m. gemacht. Neben den typischen Milzbra
wurden bei mikroskopischer Untersuchung stets auch die wohll
Degenerationsformen gefunden. Nur in einem Falle lag eine Misch
vor. Mäuse, welche mit den Reinkulturen geimpft waren, ginge
zu Grunde. Eppinger macht leider keine Angaben innerhalb
Zeit. Der Grad der Virulenz dieser Milzbrandbazillen ist also ni
genug bestimmt. Merkwürdigerweise zeigten zwei Kulturen e
liche Neigung zum Absterben. Sie bildeten weder auf Agar-A
auf Kartoffeln Sporen. Auf beiden Nährböden wuchsen die Ba
zur Entwicklung typischer Beläge. Dann aber wuchsen sie nicl
nunmehr konnte ein fortschreitender Zerfall der Fäden zu Det
folgt werden. Solange noch Stäbchen nachweisbar waren, ge
Überimpfung auf künstlichen Nährböden. Auf einer auf Karto
impften Kultur dieser Bazillen, deren Glasbehälter behufs Dem
hermetisch verschlossen war, konnte nach 2 Jahren Verkalkung
tus nachgewiesen werden. Bei Impfversuchen mit diesen deg
Bazillen blieben die Tiere ganz gesund. Bei recht ausgiebigem Imp
konnten noch am 2. Tage nach der Impfung aus der Impfwund
entnommen werden, in denen massenhaft Leukocyten, und un
auch solche mit aufgefressenen Bazillen nachgewiesen wurden.

Bei der Sektion wurden regelmässig pleuritische und pneu
Veränderungen gefunden. Erstere in Form auffallend reichliche
reingelber, klarer, seltener auch fibrinöser Exsudate, meist links
genug auch beiderseits; letztere in Form zumeist lobärer oder auch
Pneumonieen, daneben auch Kompressionsatelektasen und entzün
matöse Erweichungen des Lungengewebes. Regelmässig sind ent
Schwellung der Bronchialdrüsen, parenchymatöse Degeneration
Nieren und des Herzens, ein mehr oder weniger beträchtlicher T
Milz und katarrhalische Veränderungen des Pharynx, Larynx, Tra
der Bronchien. In spärlichen Fällen wurden herdweise kleine Infi
Kehlkopf-, Tracheal-, Bronchial- und Magenschleimhaut, Blutungen
der Magen- und Duodenalschleimhaut, 1 mal auch Endokarditis b

Die Hadernkrankheit ist eine allgemeine Milzbrandinfektion
ihren Ausgang von einer Lokalerkrankung der Respirationsorgan
Die Milzbrandbazillen erscheinen zunächst in zerstreut vorkon
entweder einzeln oder gruppenweise angeordneten und dann imı
bierten Alveolen oder in einzelnen feinsten Bronchien angesied
hier aus gelangen sie zuerst zwischen, dann hinter die Alveolen be

helien, dann in das interstitielle Gewebe der Alveolarwand bezw. der
en und dann weiter in die interalveolären und interlobulären Septa,
diesen aus endlich bis in die Pleuraspalten. Von den Pleura-
aus finden dann die Bazillen ihren Weg bis auf die freie Fläche
ra und gelangen so endlich in den Pleuraraum. Auf dem Wege
bahnen gelangen die Bazillen auch in die Lymphdrüsen. Dieses
der Erkrankung bezeichnet Eppinger als die Lymphangio- und
deno-invasio bacillaris pulmonum et pleurae. Die Folge davon ist
udation in die Interstitien bezw. Saftspalten und Lymphbahnen der
und Pleuren (Lymphangioitis bacillaris). Diese Veränderung ist nicht
ssig, sondern wie die Lymphangio-invasio zerstreut. In einzelnen
ermag sich diese Pneumonia serosa zu solcher Höhe zu steigern, dass
das Lungengewebe erweicht wird. Andererseits kann aber auch eine
nia oder Pleuritis fibrinosa et cellularis hinzutreten. In den Fällen,
s Ereignis stattgefunden, fanden sich vorwiegend zerfallene Bazillen,
in den anderen meist wohlerhaltene gefunden wurden. Hiernach
Eppinger in Übereinstimmung mit den bekannten Anschauungen
rs (vgl. diesen Band S. 227) annehmen, dass das Auftreten der
n und zelligen Exsudate mit dem Absterben der Bakterien in irgend
sammenhang stehe. Eine Mischinfektion hatte in diesen Fällen nicht
nden. Diese entzündlichen Veränderungen sind lobulär entstanden.
agien in den Lungen kommen auch vor, sind aber seltene Ereig-
ommen lokale Infektionen in der Trachea oder Larynx vor, so er-
dieselben in der Form zirkumskripter, serös-exsudativer (Pusteln)
lig-exsudativer Herde (Knötchen oder Plaques). Der zuerst lokali-
imäre Lungen-Brustfellmilzbrand führt alsbald zur Allgemeininfek-
h direkte Einwanderung der Milzbrandbazillen aus den Interstitien
en Lymphwegen in die Blutgefässe. Da innerhalb der zellig-
fig veränderten, primär affizierten Organen (Lungen, Brustfell- und
ldrüsen) eine weitgehende Degeneration der Milzbrandbazillen statt-
ann, so ist es nicht unmöglich, dass es in günstigen Fällen bei
len Infektion bleiben oder nur zu einer geringgradigen Allgemein-
kommt, so dass lokale und allgemeine Infektion überwunden
können. Dies günstige Ereignis tritt aber nur selten ein.

Hadernkrankheit ist ihrem anatomischen Charakter nach eine
alationskrankheit. Da sie nur bei solchen Individuen vorkommt,
ge ihrer Beschäftigung der Inhalation übermässig reichlich mit
termengter Atmosphäre ausgesetzt sind, so erscheint die Annahme
rtigt, dass, wenn solchem Staube Milzbrandsporen beigemengt sind,
ese Beimengung die Hadernkrankheit hervorgerufen werden kann.
seren allgemeinen Anschauungen müssen wir natürlich annehmen,

dass nicht Bazillen, sondern Sporen derselben die Krankheitserre

Niemals konnte Eppinger in seinen sehr zahlreichen P eine Lagerung der Bazillen im Innern von Zellen konstatieren, ob vielen derselben degenerative Veränderungen konstatiert wurden.

Eppinger glaubt den Lungenmilzbrand vollständig mit de milzbrand analogisieren zu dürfen, nur vermisst er in den Lu Vorgang der Nekrose. Das Ausbleiben derselben mag damit sein, dass das Gewebe der Lunge sehr viel weicher, elastischer reicher ist. Jedenfalls zeigen die Untersuchungen Eppinger's m heit, dass die Hadernkrankheit eine primäre Inhalationsmil infektion ist. Mit Recht macht Eppinger auf die Übereins mit Buchners Tierexperimenten aufmerksam; je geringer di affektion, um so eher kommt es zur Allgemeininfektion, und g seröse Beschaffenheit der beim Inhalationsmilzbrand des Mens tretenden Lungen- und Brustfellentzündung ist mit die Ursach dass es so regelmässig zur Allgemeininfektion kommt. —

Dass seit dem Jahre 1886 bis 1894 weitere Erkrankungen vorgekommen sind, ist gewiss ein erfreuliches Ereignis. Dass getroffenen Mafsregeln (Chlorräucherungen, Besprengen des Bodens roher Karbolsäure, Ausschliessung von Hadern gewisser Herkunft wirklichen Ursachen seien, findet bei Eppinger und auch ande Glauben. — In grosser Übereinstimmung mit den Angaben Ep befinden sich die Untersuchungen von S. Lodge fils (22a), wel die seit 1884 in Bradford beobachteten Fälle von Wollsortierer berichtet. Nur vermisste Lodge mit Ausnahme eines Falles Fi beobachtete häufiger Magendarmsymptome (blutige Stühle) und Uri und Albuminurie.

Von sonstigen Fällen von Inhalationsmilzbrand ist in ne wenig berichtet. Nur ein Fall von F. Merkel (25) gehört wahr hierher, wo bei einem Tüncher sich ein tödlicher Milzbrand en ohne dass es doch gelang, mit Sicherheit die Eingangspforte au Da auch Lungenveränderungen bei der Sektion gefunden wurd wahrscheinlich, dass die Infektion durch Einatmung erfolgt ist.

Von prinzipieller Wichtigkeit erscheint es, dass der Inhala brand eine so sehr viel gefährlichere Krankheit ist, wie der Hautn Während z. B. nach der Statistik von Nasarow unter 180 F Hautmilzbrand die Mortalität ca. 17 % betrug und nach dem Reich bericht, der sich von 1886—92 auf ca. 500 Fälle erstreckt, sogar Todesfälle zu verzeichnen waren, ist die Mortalitätsziffer bei de tionsmilzbrand nach Angaben englischer Autoren 50—60 %, nach E sogar 87 %! (von 77 Fällen starben 68). — Es ist diese Thatsac

Beweis dafür, dass die Widerstandsfähigkeit gegen Spaltpilzkrankheiten : nur von allgemeinen, sondern auch von lokalen Faktoren abhängig denn sonst wäre es unverständlich, warum dieser gewaltige Unterschied er Mortalität zwischen Impf- und Inhalationsmilzbrand vorhanden ist. kommen hierauf weiter unten noch etwas eingehender zu sprechen.

## 3. Der intestinale Milzbrand.

Die intestinalen Mykosen haben gerade in der Zeit grössere Beachtung nden, wo die Differenzierung der verschiedenen Mikroben noch mit ɔlich grösseren Schwierigkeiten verknüpft war, wie jetzt; es ist desn wohl unzweifelhaft, dass manches, was unter dem Namen der Inıalmykose als Milzbrand beschrieben wurde, nicht zum Milzbrand rte, andererseits ist es aber ebenso sicher, dass bereits Klebs, deyer und vor allem E. Wagner (36) und Masing (24) echte Fälle Darmmilzbrand beschrieben haben. In neuerer Zeit sind zahlreiche : von Dittrich (7), Tavel (34), A. Lewin, Goldschmidt, Wiggin Lubarsch, Buisson (16), Kolessnikow (14) u. a. hinzugekommen, dass jedoch neue Gesichtspunkte gewonnen wurden. Wenn es auch zahlenmässig schwer belegen lässt, so ist es doch wahrscheinlich, dass beim Darmmilzbrand die Mortalität eine sehr hohe ist. Die Belung ist deswegen schwer, weil es im Leben sich meist nicht sicher :heiden lässt, ob ein Fall von intestinalem Milzbrand vorliegt oder :; deswegen sind auch Fälle von geheiltem intestinalem Milzbrand n bekannt geworden.

Die Übertragung kann zu Stande kommen 1. durch Nahrungsmittel nken Tavel, Milch Karlinski (15)]; 2. durch anderes milzbrandiges rial; besonders bei mangelnder Reinlichkeit bei der Sektion milzdiger Tiere (Fall von Dittrich, Fall von Lubarsch); ferner durch ten bei der Pinselfabrikation (Fall von Goldschmidt). — Die primäre edlungsstätte liegt meist im Darm, wo sich dann hämorrhagische rosen der Schleimhaut ausbilden; doch kann auch primär der Magen iert sein (Lubarsch), oder auch die Tonsillen (Wiggin). Im alleinen nimmt man nach den grundlegenden Untersuchungen Koch's dass die Infektion nur durch Milzbrandsporen hervorgebracht werden . K. Müller hat den Fall von Wiggin, wo ein Darmmilzbrand las Platzen von Milzbrandpusteln der Mundschleimhaut anschloss, mit ıt dahin gedeutet, dass der Magensaft nicht unter allen Umständen brandbazillen zu vernichten imstande ist. Auch in dem Falle von ɔarsch ist die Infektion durch Milzbrandsporen unwahrscheinlich. Ein Laboratorium arbeitender junger Arzt, welcher es nicht über sich geıen konnte, beim bakteriologischen Arbeiten das Rauchen zu unterlassen,

erkrankte an Darmmilzbrand nach der von ihm vorgenommenen Sel
eines kurz vorher an Milzbrand verstorbenen Huhnes; so wahrschei
es ist, dass die Infektion durch die Cigarre vermittelt wurde, so unv
scheinlich ist es, dass Sporen übertragen wurden, da zur Bildung ders
gar keine Gelegenheit gewesen war. Auch fanden sich die ausgedehnt
Nekrosen in der Magenschleimhaut, wobei die Milzbrandbazillen in gr
Mengen an der Oberfläche der Schleimhaut lagen, also nicht etwa
durch den Blutstrom dorthin gelangt sein konnten. Doch scheint di
fektion mit Bazillen eine Ausnahme zu bilden, wobei event. gewisse
dispositionen des Magens eine Rolle spielen.

Die pathologisch-anatomischen Befunde sind im allgemeinen d
übereinstimmend, dass in Magen und Darm hämorrhagische Nekrosen
ödematöse Durchtränkung der Schleimhaut und Submucosa gefunden
Doch kann man oft erst durch die mikroskopische Untersuchung mit Si
heit entscheiden, ob es sich um primäre oder embolisch entstandene Nek
handelt, da wie z. B. der erste Fall Jacobis und ein Fall von Luba
zeigen, auch beim primären Hautmilzbrand hämorrhagische Nekrose
der Magen- und Darmschleimhaut gefunden werden können. Der Be
in den übrigen Organen ist im grossen und ganzen übereinstimmend
dem beim allgemeinen Milzbrand nach primärer Impfung oder Inhala
Die mikroskopische Untersuchung der primär veränderten Magen-
Darmabschnitte ergibt wechselnde Verhältnisse; meist ist die Anzal
den nekrotischen Partieen der Schleimhaut eine sehr bedeutende,
zwar liegen die Bazillen hier meistens frei (Lubarsch, Goldschm
Dittrich); in der Submucosa können dagegen die Bazillen oft fast
schliesslich in Zellen gefunden werden (z. B. in Lubarsch's Fall),
kommen sie auch extrazellulär vor; ebenso ist die Massenhaftigkeit
entzündliche Infiltration sehr verschieden, während dagegen das Öder
Submucosa niemals fehlt.

## 4. Pathologische Anatomie und Theorie der Milzbran erkrankung.

Die pathologische Anatomie des Milzbrandes ist im vorhergehe
schon öfter gestreift worden und wir können feststellen, dass die d
den Milzbrandbazillus beim Menschen verursachten Veränderunge
wesentlichen bestehen in Nekrosen, serösen und serös-fibrinösen und s
eitrigen Entzündungen, sowie in Hämorrhagieen. Das bezieht sich
im wesentlichen nur auf die Infektionsstellen, während auch beim a
meinen Milzbrand die Veränderungen der übrigen Organe gering
sind. Am konstantesten ist noch Ödem des die Aorta thoracica un

lis einbettenden Gewebes, selbst die Milzschwellung kann fehlen, ur sehr gering sein; geringe Nekrosen sind in der Milz, parenöse Trübung in Nieren und Leber beobachtet worden; Weigert fter Blutungen in den Nieren, Eppinger auch in bronchialen knoten und der Trachea; A. Lewin im Pankreas und den mesen- Lymphknoten; aber alle diese Erscheinungen sind inkonstant. ig ist es vor allem, dass die Milzschwellung so gering sein kann, z. B. in dem von Jacobi publizierten Fall Ponfick garnicht auf e gekommen war, dass es sich um eine Infektionskrankheit handeln [1]) — Was die Verteilung der Milzbrandbazillen in den einzelnen n anbetrifft, so sind auch hier die grössten Verschiedenheiten den. Nach den Angaben von A. Lewin sollen sie in der Leber m reichlichsten zu finden sein, in anderen Organen, wie in Milz ieren, können sie ganz ausserordentlich spärlich sein oder sogar ermisst werden; ebenso sind sie im Blute oft sehr spärlich vor-; sie finden sich nach Lubarsch auch nur in geringen Mengen in rvösen Zentralorganen, doch gibt es auch hiervon Ausnahmen, in- B. F. Merkel in einem Falle nur im Gehirn und den Gehirn- Milzbrandstäbchen in grösserer Menge vorfand. —

chon der pathologisch-anatomische Befund und der ausserordentlich sante Befund in der Verteilung der Milzbrandstäbchen ist nach den rungen Lubarschs für die Theorie der Milzbrandkrankheit von Bedeutung. Die Auffassung Bollingers und Baumgartens, ie Todesursache und die Krankheitssymptome beim Milzbrand auf Verstopfung der kleinsten Kapillaren und auf eine Dekomposition utes durch die massenhafte Bazillenwucherung zurückzuführen sei, nt mehr haltbar, wenn sich herausstellt, dass beim Menschen in ielen Fällen die Vermehrung der Bazillen im Blute und den inneren n eine äusserst geringfügige ist. Zieht man, so führt Lubarsch ie Verhältnisse bei Katzen, Ratten, Hühnern und vor allem beim nen in Betracht, so wird man die Anschauung, dass der Tod durch nische Zirkulationsstörungen hervorgebracht wird, unbedingt fallen müssen. Hier sind die ausgedehntesten Gefässgebiete völlig frei

Jakobi stellt die Thatsachen in falschem Lichte dar, wenn er schreibt, dass „sich selbstverständlich der Gedanke aufdrängte, dass es sich um eine Infektion handle". wurde, was Jakobi zu verschweigen für gut befand, die Idee, ja Wahrscheinlich-s es sich um eine Milzbrandinfektion handle auf Grund der Berücksichtigung der und Darmgeschwüre, sowie nach Kenntnisnahme der klinischen Erscheinungen, on mir, damaligen Assistenten am pathologischen Institut in Breslau, ausgesprochen, war ganz allein die Veranlassung, dass von Prof. Neisser und seinen Assistenten rsuchung auf Milzbrandbazillen vorgenommen wurde. Lubarsch.

von Bazillen oder intravitalen Blutgerinnungen, Herz und Atmungsc
erscheinen anatomisch völlig intakt. Alles weist somit darauf hin, da
klinischen Symptome und die Art des Milzbrandtodes nicht durch I
sondern zentrale Veränderungen bedingt sind, wobei alles auf da
längerte Mark hinweist. Lubarsch zeigte nun, dass in der M
oblongata weder anatomische Veränderungen nachweisbar sind, noch
bedeutende Bazillenansiedlung festgestellt werden kann. Deshalb si
gerade in dem Milzbrand der Menschen und anderer nicht absolu
pfänglicher Tiere, einen Beweis für die Koch'sche Ansicht, dass
branderkrankung und Tod auf von den Bazillen produzierte Gifte zu
zuführen sei. Die Untersuchungen C. Fränkels und Briegers (5)
ja nun auch in der That gezeigt, dass Milzbrandbazillen im Tierkörper
stoffe produzieren und weitere Untersuchungen von Hankin (12), Land
Martin (23) u. a. haben dies bestätigt.[1]) Es würde demnach nur no
Aufgabe übrig bleiben, zu zeigen, wie die einzelnen Symptome de
krankung durch die Giftwirkung zu erklären sind. Am einfachst
das wohl, wenn man mit Lubarsch eine Wirkung auf die Centre
Medulla oblongata annimmt. Dass aber ausserdem noch eine Alte
roter Blutkörperchen stattfindet, geht aus Untersuchungen von Stern
von Lubarsch hervor. Ob das bald geringfügige, bald starke I
ebenfalls auf die Toxine der Milzbrandbazillen oder auf die Wi
anderer Mikroben oder endlich auf den Zerfall von Körperzellen zu
zuführen ist, bedarf noch der näheren Untersuchung; aus den Fälle
Lodge geht jedenfalls hervor, dass Fieber völlig fehlen kann. —

Eine Frage von prinzipieller Wichtigkeit ist auch die, ob die
brandbazillen in erster Linie Blutparasiten sind, wie Baumga
K. Müller u. a. annehmen, oder ob sie, wie das in neuerer Zei
Frank und Lubarsch (9) vertreten wird, im Blute nur dann gü
Ernährungsbedingungen finden, wenn sie von einem primären Infel
herd aus durch ihre giftigen Stoffwechselprodukte das Blut erheblic
ändert haben. Für die erste Auffassung wird besonders die masse
Vermehrung der Milzbrandbazillen im Blute angeführt, ferner bes
die Experimente von Schimmelbusch (31), nach denen die Milzbrandb
von der Infektionsstelle am Rücken oder Schwanz sehr rasch in die
bahn verschleppt werden. Diese Versuche erscheinen aber des
wenig beweisend, weil bei der Versuchsanordnung stets grössere W
angelegt wurden und somit bei Eröffnung mittelgrosser Blutgefäs
Bazillen leicht direkt in die Blutbahn hineingelangen konnten. Dass

[1]) Ich möchte freilich hier meine abweichende Meinung hervorheben. Ich kan
die Untersuchungen Fränkels und Briegers, noch die Hankins als völlig be
betrachten. G. Fra

von einem derartig grösseren Infektionsherd aus Bazillen durch
ption in Lymph- und Blutbahnen hineingelangen können, ist ja nicht
aschend; aber damit ist noch keineswegs bewiesen, dass die Bazillen
von vornherein im Blute gut vermehren können. Im Gegenteil geht
nseren Experimenten doch hervor, dass die Bazillen erst kurz vor
Tode zu stärkerer Vermehrung im Blute gelangen, d. h. nachdem
Primärherd aus giftige Produkte in die Blutbahn gelangten, geeignet
indlichen Einflüsse der Körperzellen zu brechen; besonders beweisend
eint es uns, dass die Versuchstiere auch bei direkter intravenöser
ion von Milzbrandbazillen nicht viel rascher zu Grunde gehen, als
subkutaner Impfung. Auch ältere Beobachtungen am Menschen
nen mit unserer Auffassung überein, indem z. B. E. Wagner 24
en vor dem Tode, Albrecht (1) sogar $3^1/_2$ Stunden vor dem Tode
Milzbrandbazillen im Blute entdecken konnten. — Unsere Auf-
ng ist aber auch vor allem geeignet, die Differenzen in dem Verlauf
mpfmilzbrandes und des Inhalations- und intestinalen Milzbrandes
klären. Da sich beim Impfmilzbrand die Bazillen meist nur in dem
arkörper entwickeln, wo nicht reichlich Lymphgefässe vorhanden
so können auch die Giftstoffe der Bazillen nur in geringerer Menge
biert werden, das Blut und die Gewebe werden also weniger beein-
igt, während durch die Anhäufung der Giftstoffe in der Pustel selbst die
en geschädigt werden. Sobald aber die Milzbrandbazillen eine Stelle
ieren, wo die Entwicklung des Lymphgefässnetzes selbst im Papillar-
r sehr viel reichlicher ist, wie z. B. am Kopf und Halse, wird die
ose bereits erheblich schlechter; am schlechtesten selbstverständlich
nge und Darm, wo direkte und reichlichste Verbindungen der Lymph-
e mit dem Lumen bestehen. Freilich ist hiermit wohl noch nicht
ache erschöpft, aber bedeutungsvoll sind diese lokalen Momente
falls. —

Endlich wäre noch zu erörtern, ob die Milzbrandbazillen im mensch-
Körper eine Abschwächung erleiden können. Jacobi beobachtete
inen Kulturen eine nicht unerhebliche Abschwächung, scheute sich
sie etwa auf das Verweilen der Bazillen im menschlichen Körper
kzuführen; auch Tavel fand, dass in seinem Falle abgeschwächte
e vorhanden waren. Dass im menschlichen Körper jedenfalls Milz-
bazillen vernichtet werden, geht aus den Fällen von Karg und
rsch[1]) mit Sicherheit hervor. — Bezüglich der Abschwächung ist
jedenfalls äusserste Vorsicht geboten, nachdem vor allem durch
rsch bewiesen ist, dass die z. Z. von ihm behauptete Abschwächung
Milzbrandbazillen im Froschkörper in ganz anderer Weise zu er-
ist. —

Auf die Bedeutung der Phagocytose für die Heilung des Milzbran
beim Menschen hier näher einzugehen, würde zu weit führen, weil
diese Frage nicht ohne allgemeine Erörterungen entscheiden lässt.
merkt sei nur noch, dass Lubarsch auch in Milz und Leber b
Menschen ausgeprägte Phagocytose beobachtete, Lewin sie aber nur
der Leber, wo die Endothelzellen eine bedeutende Affinität zu den Ze
zu besitzen scheinen, konstant nachweisen konnte.

[1]) In dem Falle von Lubarsch konnten aus etwa erbsgrossen, gut zerquets
Stücken der Milz nur zwei Milzbrandkolonieen gewonnen werden, während sich mikrosko
doch in jedem Gesichtsfelde eines dünnen Schnittes ca. 25 Bazillen nachweisen liessen!

8.

# Typhus.

Von

**Wm. P. Dunbar,** Hamburg.

---

## Litteratur.


ro, E., Annali dell' Instituto d'Igiene di Roma 1893.
ro, E., Annali dell' Instituto d'Igiene Sperimentale di Roma, Vol. III, Fasc. 4.
i Cohen, Weekbl. van het Nederl. Tijdschr. voor Geneesk., Bd. II, 1887.
i Cohen, Proefschrift ter verkrijging van den Grad van Doctor in de Geneeskunde. oningen 1888.
essi, G., Annali dell' Instituto d'Igiene Sperimentale di Roma, Vol. IV, 1894.
mquist, E., Volkmanns Samml. kl. Vorträge. N. F. 5.
mquist, E., Über die Bakterien des Tyfoidfiebers, aus: Wie entstehen unsere sernepidemien? Warum hören sie auf? Göteborg 1885.
mquist. E., Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XV.
mquist, E., Deutsche Vierteljahresschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, Bd. XXI.
loing, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XI, S. 120.
bert, Archives de medicine et de pharm. militaire 1890, No. 2.
hrdt, Archiv der Heilkunde 1876, S. 156.
nti, G., Lo Sperimentale 1891, No. 4.
umgartens Jahresberichte.
umgarten, P., Centralbl f. klin. Medicin 1887, No. 4.
Bavay und Katz, Bericht der Royal Commission (Melbourne) 1890.
umer und Peiper, Centralbl. f. klin. Medicin 1886, No. 37.
umer und Peiper, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. I, 1886 u. Bd. II, 1887.
umer, O., Deutsche med. Wochenschr. 1887, No. 28.
rch-Hirschfeld, Archiv f. Hygiene 1887, Heft 4.
tter, H., Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XII, S. 298.
Blasi, L., Rivista intern. di med. et chir. 1887, No. 8.
Blasi, L., Estratto dalla Gazetta chimica italiano, T. XVIII, 1888.
ieger, Kitasato und Wassermann, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XII, S 137.

25. Brieger, L., Untersuch. über Ptomaine. Berlin 1886.
26. Brouardel, Revue scientifique 1887. No. 9.
27. Brouardel et Chantemesse, Annales d'Hyg. publique et de médicine l
Bd. XVII, 1887, No. 5.
28. Bruschettini, Riforma medica 1892, No. 181.
29. Buchner, H., Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. IV, No. 12.
30. Buchner, H., Ebenda, Bd. XI, No. 25.
31. Buchner, H., Ebenda, Bd. XII, No. 7/8.
32. Buchner, H., Archiv. f. Hygiene, Bd. XVII. S. 179.
33. Buhl, Zeitschr. f. Biologie, Bd. I.
34. Bunge, R., Fortschr. der Medicin, Bd. XII, 1894, No. 17.
35. Burci, E., Archivio italiano di clinica medica 1893.
36. da Cabral, C. M., e da Rocha, A. A., Coimbra Imprenca da Universida de
37. Carrières, Dionis des. La Semaine med., T. XI, 1891, No. 6.
38. Cassedebat, Annales de l'institut Pasteur 1890, No. 10.
39. Cesaris-Demel und Orlandi, Archivio per le Sc. med., XVII, No. 3.
40. Chantemesse et Widal, Arch. de Physiol. norm. et pathol. 1887, No. 2.
41. Chantemesse et Widal, Lancet 1887, S. 141.
42. Chantemesse et Widal, Gaz. hebd. de med. et de chir. 1887, No. 9.
43. Chantemesse et Widal, Annales de l'institut Pasteur 1888, No. 2.
44. Chantemesse et Widal, Le Bulletin med. 1891, No. 82.
45. Chantemesse et Widal, Anneles de l'institut Pasteur 1892, No. 11.
46. Curschmann, Verhandl. d. V. Congresses f. innere Medicin zu Wiesbaden 1886.
47. Cygnaeus, W., Zieglers Beiträge etc., Bd. VII, 1890.
48. Dmochowski, Z., und Janowski, W., Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasi
Bd. XV, S. 216.
49. Dreyfus-Brisac et Widal, F., Gaz. hebdom. et méd. de de chirurg. 1886, N
50. Dunbar, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XII, S. 485.
51. Ebermaier, Archiv f. klin. Medicin, Bd. XLIV, 1889.
52. Eberth, Zur Kenntnis der bakteriol. Mykosen. Leipzig 1872.
53. Eberth, Virchows Archiv, Bd. LXXXI.
54. Eberth, Ebenda, Bd. LXXXIII.
55. v. Ermengem und v. Laer, Travaux du Laboratoire d'Hygiène et de Bactério
de l'universite de Gand, T. 1, 1892, Fasc. 2.
56. Ernst, P., Zieglers Beiträge etc., Bd. VIII, 1890.
57. v. Esmarch, E., Zeitschr. f. Hygiene u. Ins., Bd. XVI, S. 257.
58. Faulhaber, E., Zieglers Beiträge etc., Bd. X, 1891.
59. Ferrati, Enrico, Archiv f. Hygiene, Bd. XVI, S. 1.
60. Finkelnburg, K., Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. IX, 1891.
61. v. Fodor, Deutsche med. Wochenschr. 1886, No. 36.
62. v. Fodor, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XI, 1892.
63. Fränkel, A., Centralbl. f. klin. Med. 1886, No. 10.
64. Fränkel, E., Deutsche med. Wochenschr. 1893, S. 985.
65. Fränkel und Simmonds, Centralbl. f. klin. Medicin 1885, No. 44.
66. Fränkel und Simmonds, Ebenda 1886, No. 39.
67. Fränkel und Simmonds, Die ätiolog. Bedeutung des Typhusbazillus. Hamburg
68. Fränkel und Simmonds, Zeitschr. f. Hygiene. Bd. II, S. 138.
69. Fremlin, Archiv f. Hygiene, Bd. XIX, S. 295.

oidbise, Semaine med. 1893, No. 29.
ffky, Mitteil. aus dem Kaiserl. Ges.-Amte, Bd. II.
lbucci, N., La Riforma medica 1886, No. 277—279.
sser, E., La Semaine med. 1890, No. 31.
lau, Deutsche militärärztl. Zeitschr. 1887, Heft 6.
ré, Annales de l'institut Pasteur 1891, No. 2.
rmano, E. und Maurea, G., Zieglers Beiträge, Bd. XII, Heft 3.
lbert, A. und Girode, J., Compt. rend. de la société de biologie 1891, No. 16.
riné, C., Giornale delle Reale, Società Italiana d'Igiene 1894, No. 7.
yon, Bouchereau et Fournial, Revue d'hygiene et de police sanit. 1892, No. 11.
ancher et Deschamps, Archives de physiologie normale et pathologique 1893, 1.
ancher et Deschamps, Archives de med. exp. et d'anat. pathol., Vol. I
awitz. E., Charité-Annalen, Bd. XVII. 1892.
iesinger, Handbuch der Pathologie u. Therapie. Erlangen 1884.
arnieri, A., Rivista generale di clinica medica 1892, p. 234.
user und Kreglinger, Die Typhusepidemie in Triberg in den Jahren 1884 u. 1885. lin 1887.
im, Arb. aus dem kaiserl. Ges.-Amte, Bd. V.
lst, Norsk Magazin for Laegevidenskaben 1890.
lz, M., Zeitschr. f. Hygiene, Bd. VIII, 1891.
eger, H., Zeitschr. f. Hygiene, Bd. X, 1891.
niszewski, Münchener med. Wochenschr. 1893, No. 38.
nowski, Th., Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. V, S. 657.
nowski, Th., Ebenda, Bd. VIII, No. 6—9.
nowski, Th., Ebenda, Bd. VIII, No. 14/15.
ghilleri, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XV, No. 21.
men, L., Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XI, 1892.
rlinski, J., Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. VI, S. 65.
rlinski, J., Archiv f. Hygiene, Bd. VIII, Heft 3.
rlinski, J., Ebenda, Bd. X, 1890.
rlinski, J., Prager med. Wochenschr. 1890, No. 35/36.
tz, O., Bericht der Royal-Commission (Melbourne) 1890.
lcher, K., Sborníka lékarského, Bd. II, 1886, p. 2.
tasato, S., Zeitschr. f. Hygiene, Bd. VII.
ebs, Archiv f. experim. Pathologie u. Pharmakologie, Bd. XII.
ebs, Ebenda, Bd. 13.
ein, Reports of tho Medical Officer of the Privy Concil and Local Governement rd. London 1875.
emm, Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. XLVI, 1893, No. 4.
emperer, F., Hygien. Rundschau 1894, S. 167.
ch, R., Mitteil. aus dem kaiserl. Ges.-Amte, Bd. I.
hler, K., Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XIII.
ujajeff, Jescheniedielnaia klinischeskaia Gaseta 1888, No. 33—38.
ser, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. X, 1891.
ssime, Propagation de la fievre typhoïde par l'air Thèse. Paris 1890.
pidi Chioti, G., e de Blasi, L., Giorn. intern. delle scienze med. 1886, Fasc. 10.
porius, P., Zeitsch. f. Hygiene, Bd. I.

115. Loewy, Klinische Zeit- u. Streitfragen, Bd. VII, Heft 9.
116. Loir, Annales de l'institut Pasteur 1887.
117. Lucatello, Bollet. d. R. Academia med. di Genova 1886.
118. Luksch, L., Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. Bd. XII, 1892.
119. Malvoz, E., Recherches bacter. sur la fievre typhoïde Memoires de l'academ de Bruxelles, Vol. XI.
120. Malvoz, E., Annales de la société med. chirurg. de Liege 1891. No. 5.
121. Marpmann, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. VI, No. 20.
122. Martin, G.. Revue sanitaire de la Province 1891. No. 181.
123. Martinotti e Barbacci, Giornale della R. Accademia di med. di Torino 1
124. di Mattei, Archiv f. Hygiene. Bd. XX.
125. Meade-Bolton, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. I, 1886.
126. Meisels, W., Wiener med. Wochenschr. 1886, No. 21—23.
127. Merkel und Goldschmidt, Centralbl. f. klin Med. 1887, No. 22.
128. Meyer, W., Inaug.-Diss. Berlin 1881.
129. Mya e Belfanti, Giornale della R. Accademia di medicina di Torino 1890
130. Michael. Ivan. Fortschr. d. Med. 1886, No. 11.
131. Moers, Ergänzungshefte zum Centralbl. f. allgem. Gesundheitspflege 1886.
132. Montefusco, A., Riforma medica 1893, No. 155.
133. Monti. A., Rivista d'Igiene 1891, No. 17.
134. Münchener med. Wochenschr. 1893, S. 660. Über die Typhusepidemie beim regiment in München im Mai und Juni 1893; nach dem Protokoll der vo ministerium berufenen Kommission.
135. Neisser, E., Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. XXIII.
136. Neuhauss. Berliner klin. Wochenschr. 1886, No. 6 u. 24.
137. Neumann, H., Berliner klin. Wochenschr. 1890, No. 6.
138. Noeggerath, Fortschr. der Medicin 1888, S. 1.
139. Orloff, Zur Ätiologie der den Typhus abd. komplicierenden Eiterungen. Wr
140. Parietti, Rivista d'Igiene e sanità pulica 1890, No. 11.
141. Pechère, V. et Funck, M., Extrait des Annales publiéès par la Soc des sciences medicales et naturelles de Bruxelles, T. II, 1893.
142. Péré, A., Ann. de l'institut Pasteur 1892, No. 7.
143. Petri, Arb. aus dem kaiserl. Ges.-Amte Bd. VII, S. 1.
144. Petruschky, J., Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XII, S. 261.
145. Petruschky, J., Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. VI, 1889.
146. v. Pettenkoffer, Zeitschr. f. Biologie, Bd. IV u. V.
147. v. Pettenkoffer, Münchener med. Wochenschr. 1894, No. 10.
148. Pfeifer, Deutsche med. Wochenschr. 1885, No. 29.
149. Pfeiffer. R. Deutsche med. Wochenschr. 1894, S. 898.
150. Pfuhl, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. IV, 1888, No. 25.
151. Pfuhl, E., Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XIV, 1893.
152. Philipowicz, W., Wiener med. Blätter 1886, No. 6 u. 7.
153. Pisenti, G. und Bianchi-Mariotti, G. B., Centralbl. f. Bakteriologi sitenk., Bd. XVI, No. 17.
154. Pouchet, Annales d'hygiene publique et de med. legale 1888, No. 2.
156. Quincke, Berliner klin. Wochenschr. 1894, S. 351.
157. Redtenbacher, Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. XIX.
158. Reher, Archiv f. experim. Pathologie, Bd. XIX.

ich, Berliner klin. Wochenschr. 1894, No. 30.
incke, Der Typhus in Hamburg. Hamburg 1890.
my et Sugg, Travaux du laboratoire d'Hygiène et de Bacteriologie de l'Université Gand, Vol. I, 1893, Heft 2.
ynes, H., La fievre typhoïde a Marseille. Thèse Paris 1894.
etsch, M., Journ. de l'anat. et de la physiol. 1886, No. 3.
chard, Semaine med. 1894.
det, Comptes rendus 1890, No. 8.
det et Roux, Archives de Medicine experim. et d'Anatomie path. 1892, No. 3.
det et Roux, Le Bulletin med. 1892, S. 865.
th, Vierteljahresschr. f. öffentl. Gesundheitspflege, Bd. XXII.
itimeyer. Centralbl. f. klin. Med. 1887, No. 9.
narelli, Annales de l'institut Pasteur 1892, No. 11.
hild, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XIV, No. 22.
hiller, Arb. aus dem kaiserl. Ges.-Amte, Bd. V, S. 312.
hmidt, Inaug.-Diss. Halle 1893.
itz, C., Bakteriol. Studien zur Typhus-Ätiologie. München 1886.
eard, La Semaine med. 1892, No. 4.
lvestrini, Rivista generale italiana di clinica medica 1892, No. 6.
lvestrini. Rivista generale di clinica medica 1892, S. 330.
rotinin, W., Zeitschr. f. Hygiene, Bd. I, 1886.
nith. Th., Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XI, 1892.
rmani, G., Rivista d'Igiene 1891, No. 23.
aet, Franz, Archiv f. Hygiene, Bd. XVII.
agnitta, Riforma medica 1890, No. 239 e 240.
ern, R., Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XVI, Heft 3.
ern, R., Deutsche med. Wochenschr. 1892, S. 827.
ernberg, G. M., Med. news 1887.
oecklin, Annales Suisses des sciences médicales.
raus et Dubarry, Archives de méd. expérim. et d'anat. pathol. T. I, p. 5
röll, L., Münchener med. Wochenschr. 1892, No. 27.
Tavel, E., La Semaine med. 1892, No. 8.
ffelmann, J., Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. V, S. 497.
ffelmann, J., Ebenda, Bd XV, No. 5/6.
ffelmann, J., Wiener med. Presse 1888, No. 37.
ffelmann, J., Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 35.
allet, G., Le Bacillus coli communis dans ses rapports avec le bacille d'Eberth et tiologie de la fièvre typhoïde. Paris 1892.
allin, E., Revue d'hygiene et de p. s. 1894, No. 4.
i Vestea, A., Ricerche e sperimenti sul bacillo de tifo abdominale.
lchour, The Lancet, Vol. II, 1886, No. 3.
incent, Compt. rend. hebdom. des séances de la biologie 1890, No. 5.
ncent, H., Annales l'institut Pasteur 1890, No. 12.
ncent, H., Le Bulletin méd. 1891, No. 91 u. 1892, No. 55.
valdi, M., Riforma medica 1892, No. 164.
alder, Inaug.-Diss. Zürich 1879.
olffhügel, G. u. Riedel, O., Arb. aus dem kaiserl. Ges.-Amte 1886.

204. Wolfowicz, G., Beiträge zur path. Anatomie von Ziegler u. Nauwerk, Bd. II.
205. Yersin, L'epidemie de fièvre typhoïde a Meiringen. Geneve 1888.
206. Zinno, A., Riforma medica 1893, No. 218.

## Zur Ätiologie des Typhus abdominalis.

Es möge erlaubt sein, der Darstellung über die Ätiologie des Ty einige kurze historische Erörterungen vorauszuschicken, weil hierbei b einige für die Epidemiologie der Krankheit wichtige Punkte Erwäh finden müssen.

Freilich stellen sich der geschichtlichen Forschung über Herk Alter und frühere Verbreitung des Typhus abdominalis grosse Schw keiten in den Weg, weil früher eine Reihe anderer Infektionskrankh hiermit zusammengeworfen, oder besondere Formen des Typhus dominalis mehreren Krankheiten zugerechnet wurden.

Als die erste Beschreibung, die sich unter Anführung des pathologisch-anatom Befundes unverkennbar auf einen Fall von Typhus abdominalis bezieht, wird diejeni Morgagni aus dem Anfange des 18. Jahrhunderts angesehen.

Erst im Anfange des 19. Jahrhunderts wurde jedoch der Typhus abdominalis Autoren wie Prost, Petit und Serres allgemeiner bekannt. Die ersten Berichte, für die Beurteilung der epidemiologischen Verhältnisse dieser Krankheit verwertba stammen aus einer Zeit, wo dieselbe bereits als die verbreitetste akute Infektionskra angesehen werden durfte, indem sie in ganz Europa, in Asien, Nordafrika, Nord- un amerika Fuss gefasst hatte, nämlich aus den 20er bis 50er Jahren unseres Jahrhundert

Einige französische Forscher, vor allen Bretoneau, Leuret und Gendron namentlich, indem sie ihre Beobachtungen auf dem flachen Lande und in kleinen Ort stellten, darauf aufmerksam geworden, dass die Typhuserkrankungen in der Regel gr weise ausbrachen und dann mehrere Bewohner eines und desselben Hauses oder ei schränkten Zahl von Häusern betrafen.

Die Krankheit wurde um diese Zeit als ein putrider Prozess aufgefasst.

Man glaubte, dass sie mit Fäulnisvorgängen in inniger Beziehung stände, und w bestimmter äusserer Anlass für die Entstehung der ersten Erkrankungen häufig nicht gewiesen werden konnte, so verbreitete sich die Ansicht, dass der Krankheitskein spontan in faulenden Substanzen entwickele. Der häufig gelungene Nachweis verunrei verstopfter oder undichter Abtritte in den Typhushäusern schien genügendes Beweism für die Richtigkeit dieser von Murchison und Riecke eifrig vertretenen autochtonis Auffassung zu bieten.

Es musste jedoch auffallen, dass sehr viele Häuser, die ganz die gleichen ode schlimmere Missstände aufwiesen, vom Typhus nie befallen wurden und Piedvach auf die später vielfach bestätigte Thatsache hin, dass regelmässig etwa 3—4 Woche dem Eintreffen eines Typhuskranken in einem Orte oder in einem Hause einzeln gruppenweise Erkrankungen ausbrachen. Man beobachtete, dass gerade die Personen, den Kranken gepflegt oder dessen Wäsche gereinigt, oder überhaupt sich viel in seine aufgehalten hatten, vom Typhus befallen wurden. Bretoneau und seine Schüler L und Gendron traten deshalb bestimmt für die Auffassung ein, dass der Typhus ein tagiöse Krankheit sei, die direkt von Person zu Person durch ein spezifisches Con animatum übertragen werde.

n diese Auffassung wurde eingewendet, dass häufig auch Personen erkrankten, lurchaus keine direkten Beziehungen zu dem Kranken nachweisbar waren. Taylor, und seither viele andere Forscher konnten in solchen Fällen nachweisen, dass nur sonen erkrankt waren, die Milch von einem bestimmten Lieferanten getrunken dessen Behausung Typhusfälle vorgekommen waren. Man fand ferner, dass nur onen der Krankheit anheimfielen, die Wasser aus einem bestimmten Brunnen geen, der nachweislich mit den Dejektionen von Typhuskranken infiziert worden war.

artige mittelbare Beziehungen zu Typhuskranken wurden in solcher in so überzeugender Weise nachgewiesen, dass Griesinger (83) klären konnte, dass die Kontagiosität des Typhus mit geen Belägen erwiesen sei, um allen Anforderungen, eine gesunde Kritik stellen könnte, durchaus zu ge-

Thatsache liess sich aber nicht von der Hand weisen, dass der Typhus immer timmte Häuser und bestimmte Gegenden vorzugsweise heimsuchte und andere mit Regelmässigkeit verschonte, eine Beobachtung, die sich mit der Annahme, dass die stets durch einen in den Absonderungen der Typhuskranken enthaltenen infektions-Keim entstehe, nicht ohne weiteres vereinbaren liess. Ebensowenig liess sich durch Annahme die Beobachtung erklären, dass der Verlauf der Typhusepidemieen zu zeiten in der Weise in Beziehungen stand, dass der Ausbruch der ersten Erkrank-er Regel in den Herbst fiel und dass gegen Frühjahr ein allmähliches Abnehmen kungszahl eintrat.

Bezug auf die örtlichen Einflüsse auf die Verbreitung des Typhus beobachtete man, sächlich die am Fusse von Abhängen oder überhaupt in den Niederungen bete viel von Typhus heimgesucht wurden, und dass sich in Typhusgegenden oder häusern stets ein stark verunreinigter Untergrund fand.

Auffassung, dass der Typhuskeim mit dem Boden in inniger Beziehung stehe, dass eine miasmatische Krankheit handele, wurde durch die mehrfach gemachten Ben weiter gestützt, dass bei oder nach Erdaufgrabungen Typhusepidemieen zum amen.

von Buhl (33) in München gemachte und später von mehreren anderen Autoren Beobachtung, dass die Haupttyphuszeiten mit den Perioden des niedrigsten Grundles zusammenfielen, liess diese Autoren zu dem Schluss gelangen, dass das Grund-spezifische Ursache des Typhus enthalte und dass durch die Bewegungen des ers der Krankheitserreger gebunden oder befreit würde.

den genannten Faktoren wurden nun die sogen. lokalistischen ufgebaut, die ihren Hauptvertreter in v. Pettenkofer hatten. listen stellten sich den Typhuserreger als ein vermehrungsfähiges or, das bei gegebener lokaler, zeitlicher und individueller Dis-nachdem es einen Reifungsprozess im Boden durchgemacht hätte, ionstüchtigem Zustande durch die Luft dem Menschen zugeführt

lokale Disposition wurde nach den gegebenen Darlegungen geeinem mit fäulnisfähigen Substanzen durchsetzten porösen Unterlie zeitliche Disposition wurde als von noch unbekannten meteoro-

logischen Faktoren und von einem bestimmten Grade der Bo
feuchtung abhängig aufgefasst, als deren bester Index in manch
der Grundwasserstand angesehen werden könnte.

## Zur Entdeckung des Typhuserregers.

Die Bestrebungen, den Typhuserreger, dieses vermehru
Agens, das den Anschauungen sowohl der Kontagionisten, als
Lokalisten zu Grunde lag, aufzufinden, reichen etwa 25 Jahre zu

Die älteren Versuche, den Erreger des Typhus aufzufin
v. Recklinghausen (1871), Klein (1875), Browicz (1875), S
(1876) und Fischel (1878), können hier übergangen werden und
die Untersuchungen von Klebs (103, 104) [1880 und 81] können
mit dem Bemerken weggehen, dass die von ihm beschriebenen
mit den später von Eberth (52, 53, 54), Koch (108) und Ga
beschriebenen nicht identisch gewesen sind. Das geht fast noch
wie aus den früheren Angaben aus Klebs' Beschreibungen im
seiner allgemeinen Pathologie hervor.

Dagegen wurden von Eberth (53), Koch (108), Meyer (
Gaffky (71) bei Typhus Organismen aufgefunden, die durch ihre c
stische Lagerung auffielen und nach den Untersuchungen von Ga
auch kulturell sicher genug charakterisiert erschienen, um für die sp
Erreger des Typhus gehalten werden zu können. Es mögen hie
funde von Gaffky (71), damit sie als Grundlage für die folge
örterungen dienen können, kurz wiedergegeben werden.

Gaffky untersuchte, indem er von der Ansicht ausging,
allen Dingen das konstante Vorkommen des Typhuserregers nach
sei, die Organe von 28 Typhusleichen so eingehend, dass er vo
Organen bis zu 100 Präparate und mehr durchmusterte. Bei dies
suchung richtete Gaffky sein Augenmerk hauptsächlich auf die Me
drüsen, die Milz, Leber und die Nieren, wo sich die Typhusbaz
er in Bestätigung der Eberth-Koch'schen Befunde feststelle
in voller Reinheit und in so charakteristischer Anordnung fand
eine Verwechselung mit anderen Organismen ausgeschlossen ersch
charakteristischen Bazillenherde markierten sich im gefärbten Schn
bei etwa fünfzigfacher Vergrösserung derartig, dass sie kaum zu ü
waren, und Gaffky konnte dieselben bei 26 Typhusleichen in
oder geringerer Zahl nachweisen. Bei einer der 28 Leichen waren
nur in der Darmwand Mikroorganismen nachweisbar, wo sich im
Gewebe Bazillen fanden, die ihrer Form nach den Typhusbazi
sprachen, jedoch zerstreut angeordnet waren. In der letzten in
kommenden Leiche, bei der es sich um eine Perforations-Peritonit

heitswoche handelte, waren Bazillenherde kaum noch zu erwarten. liese Befunde war der Nachweis des konstanten Vorkommens der n Bazillen bei Typhus geliefert und die Wahrscheinlichkeit, dass n eine ätiologische Bedeutung zukäme um so grösser geworden, lben bei allen sonstigen, bei jeder sich bietenden Gelegenheit unter- Leichen vermisst wurden.

Bazillen waren in den Organen etwa 3mal so lang, wie breit, und ihre Länge etwa einem Drittel des Durchmessers von roten Blutkörperchen. Die Enden waren bgerundet. Der Inhalt der Bazillen färbte sich, wie bereits von Meyer und nder (128) beobachtet worden war, nicht gleichmässig, es zeigten sich vielmehr unge- ende Partieen, die nicht die ganze Bazillenbreite einnahmen. Gaffky fand ausser- auch solche ungefärbte Stellen in den Bazillen, die die ganze Breite derselben ein- nd anfangs irrtümlicherweise als Sporen gedeutet wurden.

nächste Aufgabe, die sich Gaffky stellte, war die Reinzüchtung des Typhus- uf künstlichen Nährböden. Bei den früheren Versuchen, die Typhusbazillen zu atte man in der Regel den Fehler begangen, die Organe nicht vorher daraufhin chen, welche Form von Bakterien als dem wahrscheinlichen Erreger zukommend, sei, und man hatte auch vorzugsweise Material zur Untersuchung verwandt, das e Mikroorganismen enthielt. Überhaupt wurden von den Forschen, wie aus ihren en zu entnehmen ist, durchweg gänzlich unzureichende Untersuchungsmethoden an- oder sie warfen auch die Bezeichnungen für die gewonnenen Mikroorganismen der. Wir können aus diesen Gründen von der Besprechung der in dieser Richtung e und Feltz, Birch-Hirschfeld, Letzerich, Klebs, Brautlecht, t und Moragliano vor Gaffky angestellten Versuche absehen.

ffky konnte sich des jetzt allgemein bekannt gewordenen Koch'schen Platten- zur Kultivierung und Isolierung der Typhusbazillen bedienen. Zur Vermeidung lligen Verunreinigung wusch er die ganze Oberfläche der noch frischen Milz mit imatlösung ab, schnitt sie darauf mit ausgeglühtem Messer in der Längsrichtung te mit einem zweiten sterilisierten Messer einen Einschnitt senkrecht zur ersten he ohne bis auf die Kapsel durchzudringen und wiederholte das Verfahren mit ten Messer. Aus der Tiefe des letzten Schnittes wurde Material zum Ansetzen der atten entnommen. Nach 24stündiger Bebrütung fanden sich im Impfstrich auf ne, der mikroskopisch eine ganz leichte weissliche Trübung zeigte, ausschliesslich die Gelatine nicht verflüssigende, leicht granulierte Kolonieen von gelbbräunlicher iese Kolonieen enthielten Bazillen von verschiedenen Längen, die im hängenden n und her durch das ganze Gesichtsfeld schwammen. Einzelne lange Scheinfäden h in jedem Präparat, die deutliche Schlangenbewegungen machten und im ge- äparat als aus einzelnen kurzen Gliedern zusammengesetzt erschienen. Die Bazillen arbstoffe weniger intensiv an, als die meisten bekannten Mikroorganismen. Im ch breitete sich das Wachstum auf der Oberfläche als grauweisser Belag aus. Kartoffeln mit Typhusbazillen infiziert, liessen auf der Schnittfläche für das blosse er einem feuchten Aussehen nur sehr geringe Veränderungen erkennen. Beim Be- t der Platinnadel bekam man jedoch den Eindruck, als ob die ganze Fläche in ente, zusammenhängende Haut verwandelt wäre. Die Typhusbazillen hatten sich trich aus über die ganze Oberfläche verbreitet. Auf Blutserum sowohl wie auf nen pflanzlichen Nährböden vermehrten sich die Typhusbazillen ebenfalls.

Auf Kartoffeln, die bei 37° C. bebrütet waren, fanden sich regelmässig
4 Tagen endständige, die ganze Breite der Bazillen einnehmende stark glänz
Körperchen. Die anfangs für Sporen gehaltenen Gebilde entwickelten sich am
einer zwischen 30 bis 40° C. liegenden Temperatur, langsamer bei etwa 20° C.
gläschen in dünner Schicht ausgestrichen und eingetrocknet, hielten sich die Ba
als drei Monate lang lebensfähig.

In einigen Fällen konnte Gaffky Typhusstühle, Blut aus der Haut un
Roseolen von Typhuskranken untersuchen, wobei Typhusbazillen niemals nachgewie
Auf Grund des Befundes der charkteristischen Bazillenherde in den Blutgefässen
hielt Gaffky es aber trotz seiner negativen Befunde für sehr wahrscheinlich, d
versuche mit Blut von Typhuskranken gelegentlich ein positives Resultat geben w
die von Gaffky gemachten Untersuchungen über die Tierpathogenität der Ty
kommen wir weiter unten zurück.

Gaffky kam bei der Erörterung der Frage über die ätiologische Bedeu
Typhusbazillen an der Hand der bis dahin festgestellten Thatsachen zu dem S
die Bazillen wegen ihres konstanten Vorkommens bei Typhus und ihres konstant
bei anderen Krankheiten, obgleich der exakte Beweis für ihre spezifisch ätiol
deutung noch nicht erbracht sei, mit demselben Rechte als die Erreger des
gesehen werden dürften, wie dieses bei den Leprabazillen für den Aussatz u
Rekurrensspirillen für das Rückfallfieber geschähe.

In Betreff des wahrscheinlichen Infektionsweges beim Typhus gelangte G
Grund der Berücksichtigung aller vorliegenden pathologisch-anatomischen Erfah
nach Analogie mit anderen Krankheiten zu der Ansicht, dass nicht die Lunge,
Verdauungstraktus die Eingangspforte für den Typhusbazillus wäre.

Gegen die Annahme der ätiologischen Bedeutung des Typh
sind in den 12 Jahren, die seit der Beschreibung desselben v
sind, von irgend einer Seite ernstliche Bedenken nicht erhoben
Vermöge der mitgeteilten Eigenschaften desselben namentlich de
lich angenommenen Sporenbildung, konnte dieser Bazillus als d
lierte contagium animatum sowohl den lokalistischen als auch d
gionistischen Auffassungen angepasst werden. Bei den inzwis
diesen Bazillus sowohl, wie über die Typhusätiologie überhaupt
Veröffentlichungen handelt es sich deshalb nicht so wie z. B. beim
bazillus um einen Kampf für oder gegen die Anerkennung der urs
Bedeutung des als Erreger hingestellten Mikroorganismus, sondern
ausser Nachuntersuchungen über die Konstanz des Vorkommens be
kranken und Leichen und einigen Mitteilungen über morph
und kulturelle Eigenschaften die Arbeiten über die Natur der p
Wirkung dieses Gaffky'schen Bazillus in den Vordergrund. Ne
Frage hat hauptsächlich diejenige über die Art der Typhusverbrei
der Infektion, unter Zugrundelegung des Gaffky'schen Bazillus
gehende Bearbeitung gefunden und hierbei kommen zahlreiche
zum Nachweise des Typhusbazillus in der Umgebung des Mens
allem im Wasser in Betracht, wobei erstens das Vorkommen von

ch den Typhusbazillen sehr ähnlich verhalten und zweitens die Frage die Möglichkeit einer sicheren Identifizierung des echten Typhus-ıs eine ganz besondere Berücksichtigung gefunden haben.

In Nachstehendem sollen die in Frage kommenden Arbeiten in der ebenen Gruppierung eine Besprechung finden.

## Frage, ob der Typhusbazillus und zwar nur dieser Parasit konstant beim Typhus abdominalis gefunden wird.

Aus den oben mitgeteilten Beschreibungen Gaffkys (71) über die iologischen und kulturellen Eigenschaften der Typhusbazilleu lässt sich ımen, dass an letzteren ausser ihrer charakteristischen Anordnung in rganen, Eigenschaften, welche sie vor anderen in grosser Verbreitung nmenden Bakterien mit Sicherheit auszeichneten, kaum nachgewiesen n waren. Nachdem man auf das sehr verbreitete Vorkommen der· annten typhusähnlichen Bakterien aufmerksam geworden war und ichende Untersuchungen unter allen möglichen Variationen anstellte, man einige weitere Merkmale, die anfangs für durchaus charak-sch für den Typhusbazillus gehalten, später aber grösstenteils bei anderen Bakterien nachgewiesen wurden. Derartige typhusähn-Bakterien sind im Darm jedes Menschen vorhanden und nach erfolg-'ode wandern dieselben bald in die anderen Organe ein.

Gaffky ist, wie wir gesehen haben, bei der Beurteilung seiner Be-ausserordentlich vorsichtig vorgegangen. Er hat sogar der Unter-ng der Darmwand wegen der zu befürchtenden Einwanderung von pakterien durch die Ulcera, keinen grossen Wert beigemessen und in übrigen Organen auch nur das Vorhandensein der geschilderten kteristischen Bakterienherde für die bakteriologische Typhusdiagnose lassen. Die Gaffky'schen Befunde über das konstante Vorkom-der genannten Herde, die, wie wir gesehen haben, neben denen von th (52, 53, 54), Koch (108) und Meyer (128) die Grundlagen für Auffassung über die ätiologische Bedeutung der Typhusbazillen , können demnach auch heute noch als unanfechtbar gelten.

Von der grössten Zahl der Befunde, über die unten berichtet werden ist leider dasselbe nicht auszusagen. Man legte mehr Wert auf den ichteren kulturellen Nachweis von Bakterien, ohne vielfach den oft men Nachweis des Vorhandenseins der charakteristischen Bakterien-zu führen. Wo nach den Herden in Schnitten gesucht wurde, da die Autoren vielfach die Aufgabe nicht mit der Ausdauer verfolgt, Gaffky gethan hatte. Bei der Prüfung der isolierten Bakterien man ein oder das andere diagnostische Merkmal unberücksichtigt,

oder man konstatierte auch Abweichungen von den Gaffky'schen T
bazillen, hielt aber die gefundenen Bazillen ohne weiteres für identi
ersteren. Vielfach begnügte man sich mit dem einfachen mikrosko
Nachweis von Bazillen, ohne letztere überhaupt kulturell zu prüfen
Momente dürfen bei der Beurteilung von zahlreichen der unten a
renden Arbeiten nicht aus dem Auge gelassen werden.

---

Fraenkel und Simmonds (67) haben bei 33 Typhusleichen
suchungen über die Konstanz des Vorkommens der Gaffky'schen 
angestellt und zwar haben sie bei 15 Fällen Schnitte aus der Leber
sucht und nur in 8 Fällen davon die charakteristischen Bazill
gefunden, obgleich sie die Organe in der von ihnen empfohlenen
zur Vermehrung und Vergrösserung der Herde zum Teil vor der
suchung unter besonderen Kautelen an einem warmen Orte aufbew

Der kulturelle Nachweis von Typhusbazillen in der Milz von T
leichen gelang Fraenkel und Simmonds (67) 25 mal. Unter 8 ne
Fällen handelte es sich 4 mal um abgelaufenen Typhus und 4 mal
die Kulturen verdorben.

Reher (158) gelang der Nachweis der Bazillenherde in der Milz un
von Typhuskranken 1 mal, während bei 6 Leichen der Befund nega
fiel. Der kulturelle Nachweis von Bazillen gelang dagegen in allen 7
Seitz (174) bestätigte die Angaben Gaffkys (71) und Rietsch (163)
die Bazillen in 35 Typhusleichen nachweisen, während er sie
Organen einer Leiche vermisste. Merkel und Goldschmidt (127)
sie in der Milz von 5 Typhusleichen stets kulturell und in Schnitten
Koujajeff (110) hat ausser in 11 frischen Typhusfällen auch in alt
bewahrten Spirituspräparaten, in den Nieren stets charakteristische B
haufen nachzuweisen vermocht. Faulhaber (58) gelang dieser Nach
Typhusnieren 4 mal. Karlinski (99) hat 6 Typhusleichen untersu
ausserdem liegen noch andere Mitteilungen vor, die eine Bestätigu
Gaffky'schen Angaben enthalten. Dagegen teilt Malvoz (119) m
er die Gaffky'schen Bazillen in Typhusleichen manchmal verm
Nichttyphusleichen aber Bakterien gefunden habe, die ersteren ausser
lich ähnlich waren.

## Versuche zum Nachweis der Typhusbazillen an Leben

Gaffky (71) hatte sich, wie wir gesehen haben, auch damit 
den Nachweis der Typhusbazillen am Krankenbette zu versuchen. 
ihm vorgenommenen Blut- und Stuhluntersuchungen bei Typhusk
waren negativ ausgefallen. Seitens einer grösseren Anzahl von Fo

er Versuch inzwischen fortgesetzt worden. Fraenkel und Simmonds ), Lucatello (117), Chantemesse und Widal (40, 42), Seitz (174) anowski (91) haben in mehr oder weniger zahlreichen Fällen das aus en entnommene Blut seither ebenso wie Gaffky mit stets negativem t untersucht, wogegen Rütimeyer (169) in einem aus 6 untersuchten und Neuhauss (236) unter 15 Versuchen 9mal Typhusbazillen in enblut gefunden haben wollen.

n dem aus der Fingerkuppe entnommenen Blut hat Meisels (126) n 9 untersuchten Fällen Typhusbazillen gefunden, und Almquist (7) i täglicher Untersuchung des Blutes von 20 Typhuspatienten mehrfach n in grösserer oder geringerer Zahl gefunden, ebenso Silvestrini n einigen Fällen. Dagegen sind die bezüglichen Untersuchuugen raenkel und Simmonds (65), Seitz (174), Merkel und Goldidt (127), Lucatello (117) und Janowski (91) in jedem Falle negativ ausgefallen, wie bei ihren Untersuchungen des Roseolen-

urch direkte Punktion der Milz haben zahlreiche Forscher gesucht die ologische Typhusdiagnose zu sichern und hierbei hat Meisels (126) um stets positive Erfolge gehabt, ebenso Chantemesse und Widal Ali Cohen (4), Redtenbacher (157) bei 10 Fällen, Phillipowicz ei 4 untersuchten Fällen, wogegen Lucatello (117) unter 17 Fällen auf diese Weise Typhusbazillen gewann und Guarnieri (84) einmal em Falle, wo er auch in dem aus der Leber des Patienten entnommenen ie Bazillen fand. Stagnitta (182) vermisste bei 14 Untersuchungen phusbazillen stets. Neisser (135) hatte bei seinen bezüglichen Untergen derartig gute Erfolge, dass er glaubte die Milzpunktion für die agnose des Typhus empfehlen zu können.

us den Stühlen von Typhuspatienten wollen Pfeifer (148), Fraenkel immonds (65), Seitz (174), Chantemesse und Widal [40, 42), our (197), Kilcher (101), Merkel und Goldschmidt (127), nski (96) und andere Autoren Typhusbazillen isoliert haben. Die eitz (174) isolierten Bazillen bewirkten Gährung in zuckerhaltigen öden, eine Eigenschaft, welche manchen gewöhnlichen Darmbakterien mt, nicht aber dem Typhusbazillus. Die von den übrigen Autoren hlen und auch in anderen Absonderungen der Typhuskranken geen Bakterien sind in dieser Richtung grösstenteils nicht geprüft n.

Über den Befund von Typhusbazillen im Urin von Typhuspatienten Seitz (174), Koujajeff (110), Neumann (133), Karlinski (99) ilvestrini (176) berichtet, während Chantemesse und Widal ) sowohl wie andere Autoren sie darin stets vermisst haben.

Der Vollständigkeit halber sei noch erwähnt, dass die Gaffky Bazillen auch im Schweiss Typhuskranker nachgewiesen sein solle dass Sicard (175) sie bei 10 aus 11 Typhusfällen in der Expirationsluft gewiesen haben will.

Über den Nachweis von Typhusbazillen bei den verschiedenart Affektionen, welche als Komplikationen bei Typhuspatienten auftret eine Litteratur entstanden, die weit reichhaltiger ist, als diejenige üb Nachweis derselben in normal verlaufenden Fällen. Es würde m weit führen, wollte ich alle die etwa 50 Autoren, die sich mit dieser beschäftigt haben, hier einzeln nennen. Ich muss mich darauf beschr zu erwähnen, dass Reinkulturen von Typhusbazillen bei Typhus-Pat oder -Rekonvaleszenten und Typhusleichen gefunden sein sollen i Entzündungsherden bei eitriger Meningitis, Pneumonie, Pleuritis, bei myelitis typhosa und besonders häufig bei der Periostitis posttyphosa zwar fanden sich die Bazillen im Herzen, in der Gallenblase, im R mark, in Gelenken, im Hoden und Nebenhoden, in einer Ovariency Abscessen an den verschiedensten Körperteilen u. s. w. Andere A haben unter gleichen Verhältnissen neben den Typhusbazillen auch Mikroorganismen gefunden oder nur solche, während sie die Typhusb ganz vermissten. Wir kommen auf den Stand der Frage, ob der T bazillus als die Ursache dieser Komplikationen anzusehen sei, weiter noch zurück.

Im roten Knochenmark von Typhusleichen sollen sich die T bazillen nach Ebermaier (51] und Quincke (156) ebenso häufig, der Milz finden.

Schliesslich sei erwähnt, dass die Frage über den eventuellen gang der Typhusbazillen von der Mutter auf den Fötus verschied Gegenstand der Untersuchung gewesen ist. Während Fraenke Simmonds (66, 68), wie auch Merkel und Goldschmidt (127 vergeblich bemühten, dieselben im Fötus nachzuweisen, wollen sie R (158), Neuhauss (136), Chantemesse und Widal (40, 42), sowie (56) gefunden haben. Letzterer wies sie in fast sämtlichen Organen annähernd ausgetragenen Kindes nach, das 4 Tage nach der Geburt hatte, und Janiszewski (90) in einem 8 Monate getragenen Kind, w 5 Tage nach seiner Geburt starb.

## Zur Frage über die Pathogenität der Typhusbazille

In der Annahme, dass das infektiöse Virus beim Typhus i Stühlen der Kranken enthalten sei, eine Ansicht, welche seit Budd

nger gewonnen hat, haben zahlreiche Forscher Tiere mit solchem
rial gefüttert oder sonstig infiziert. Murchison, Klein, Birch-
chfeld, Bahrdt, Walder und Klebs haben solche Versuche an-
lt, die grösstenteils in der Verfütterung frischer oder faulender Typhus-
tionen an Affen, Schweine, Kälber, Hunde, Katzen, Kaninchen, Meer-
einchen, Hühner und Mäusen bestand, zum Teil aber auch in der
ıtanen Beibringung ähnlichen Materials. Einige dieser Autoren wollen
verschiedenartige Krankheitserscheinungen bei ihren Versuchstieren
ıchtet haben, die zum Teil an Typhus abdominalis erinnerten, nach
ınsicht vorsichtigerer Forscher aber mit Reserve zu beurteilen waren.
Gaffky (71) gelangte bei der Beurteilung der in Frage stehenden Ver-
zu der Ansicht, dass es bis dahin nicht gelungen wäre, bei Tieren
mit dem Abdominaltyphus des Menschen identischen Krankheits-
ss zu erzeugen.

Die Versuche, Tiere auf natürlichem Wege zu infizieren, konnten
von vornherein wenig Erfolg versprechen, weil sich die Erfahrung
r bestätigt hatte, dass bei Haustieren, die der Infektion häufig in
elben Mafse wie der Mensch ausgesetzt sind, Erkrankungen im An-
ss an eine Typhusepidemie, oder überhaupt pathologisch-anatomische
nderungen, die mit den beim Typhus gefundenen als identisch ange-
ı werden konnten, nie beobachtet wurden.

Während bei den Versuchen mit Typhusstühlen und dem von anderen
ren benutzten Blute von Typhusleichen, die Frage offen bleiben musste,
er Typhuserreger in dem verwandten Material überhaupt vorhanden
konnte Gaffky mit Reinkulturen von Typhusbazillen der Frage
r treten, ob diesen tierpathogene Eigenschaften beizumessen wären.
Hauptgewicht legte Gaffky auf die Infektion vom Darm aus, und
dem bei reichlichsten Gaben keinerlei Erfolge erzielt wurden, ging er
intravenösen Injektion über. Schliesslich wurde auch die intraperi-
le und die subkutane Einspritzung, sowie die Impfung in die Cornea,
. in die vordere Augenkammer angewandt. Die bei 5 Affen, 1 Kalb,
aninchen, 13 Meerschweinchen, 7 Ratten, ferner an weissen und grauen
en, Tauben und Hühnern angestellten Versuche führten in keinem
zu Krankheitserscheinungen oder überhaupt zu Veränderungen, welche
der Infektion in unzweifelhaftem Zusammenhang gestanden hätten.

Wenn nun Gaffky aus seinen Versuchsresultaten den Schluss ziehen
te, dass auf dem Wege des Tierexperimentes eine völlige Klarlegung
och offenen Fragen über die Typhusätiologie kaum zu erwarten stände,
elt er doch die Möglichkeit nicht für ausgeschlossen, dass unter ver-
rter Versuchsanordnung oder durch Anwendung anderer Thiere mög-
rweise dieses Ziel erreicht werden könnte.

Fraenkel und Simmonds (65) berichteten schon bald darauf positive Ergebnisse bei Versuchen an Meerschweinchen, grauen Hausmä und Kaninchen, die sie erzielt hatten, indem sie einerseits grössere Ku mengen anwandten und andererseits insoweit von der von Gaffky geü Infektionsmethode abwichen, als sie Aufschwemmungen von Karto kulturen benutzten, während Gaffky Blutserumkulturen verwandt h Es erscheint nicht ausgeschlossen, dass trotz vorsichtigen Abhebens Kulturen von den Nährböden kleine Partikelchen der Kartoffeln bei von Fraenkel und Simmonds geübten Infektionsmethode in die bahn von Kaninchen gelangt, schliesslich im Kapillarnetz mancher Org stecken geblieben sind und Anlass gegeben haben zu der von di Autoren beobachteten Herdbildung.

Die von Fraenkel und Simmonds (65) an ihren Versuchstieren obachteten Symptome zeigten sich bald in der Form von Trägheit Bewegungen, Abnahme der Fresslust und manchmal Diarrhöen. Der trat oft schon 3—4 Stunden nach der Infektion, meistens innerhalb ersten Tages, manchmal nach 2—4 Tagen ein. Später als nach dem 4. T wurde in keinem Falle ein Eingehen der Tiere infolge der Injektion obachtet. An den Organen der Tiere fielen auf: Schwellung der Milz der Mesenterialdrüsen, markige Schwellung der Peyer'schen Plaq einigemale Verschorfung der solitären Follikel, bei den meisten Ti parenchymatöse Schwellung und trübe Beschaffenheit der Leber und N Weniger konstant fanden sich Vergrösserungen der Lymphdrüsen Ecchymosen in den serösen Häuten. Die Typhusbazillen fanden sich Reinkultur in den Organen der Tiere. In der Milz der Kaninchen kon die charakteristischen Bazillenherde ebenso ausgedehnt nachgewiesen we wie in der Milz der menschlichen Typhusleichen.

Fraenkel und Simmonds schlossen aus ihren mitgeteilten Versu ergebnissen, dass es gerechtfertigt sei, den Gaffky'schen Bazillus einen pathogenen zu bezeichnen.

Den Begriff »pathogen« wollten die Autoren nicht als infektiös standen haben in dem Sinne, dass bereits die minimalste Gabe lebe Mikroorganismen bei den Versuchstieren eine Vermehrung und eine si tödliche Infektion bewirken, sondern sie hatten bei dieser Bezeichnung Ausspruch Koch's im Auge, »dass es auch pathogene Bakterien gäbe, in grösserer Menge appliziert werden müssten, um Wirkungen hervo rufen«. Sie wollten nur bewiesen haben, dass die Typhusbazillen bei Tie wie Gaffky sich ausgedrückt hatte, »überhaupt irgend welchen Krankh prozess zu erzeugen imstande wären«, nicht aber, dass eine Übereins mung zwischen den klinischen und anatomischen Erscheinungen b

chlichen Typhus nur bei dem an Tieren künstlich hervorgerufenen he.

Die von Fraenkel und Simmonds (65) zuerst nachgewiesene Pathoät der Typhusbazillen wurde bald darauf von Neuhaus (136), Curschn (46), Michael (180), A. Fraenkel (63), Pfuhl und Seitz (174), estea (196), Mya e Belfanti (129), v. Fodor (61), G. Lepiditi e L. de Blasi (113), Cygnaeus (47), Gilbert und Girode (77), ntemesse und Widal (40, 42) bestätigt, ebenso von Beumer und er (17). Die letztgenannten Autoren deuteten jedoch ihre Befunde , dass es sich lediglich um Reizerscheinungen handle, wie sie durch die Injektion anerkannt nicht pathogener Gebilde ausgelöst en, eine Behauptung, die sich natürlich leicht widerlegen liess. Wäh- aber alle vorher genannten Autoren eine Vermehrung der Typhusen in dem Körper der Versuchstiere annahmen, konnten Beumer Peiper eine solche Vermehrung nicht beobachten, weshalb sie zu Ansicht neigten, dass die bei Tieren ausgelösten Symptome nicht als reine Infektion, sondern als ein toxischer Prozess aufzufassen sei.

Sirotinin (178) führte den Nachweis, dass auch mit abgetöteten Kulturen tödlich verlaufende Erkrankung der Versuchstiere erzielt werden te. Er gelangte zu der Ansicht, dass eine erhebliche Vermehrung Typhusbazillen im Tierkörper nicht stattfinde und neigte auch zu der assung, dass eine toxische Wirkung vorliege.

Ebenso fassten Brieger, Kitasato und Wassermann (24) die ung als eine rein toxische auf.

Diesen positiven Befunden gegenüber standen diejenigen von Baumen (15), Wolfowicz (204) und Ali Cohen (4), die stets negative ge bei ihren Infektionsversuchen zu verzeichnen hatten und toxische ungen nicht konstant nachweisen konnten.

Petruschky (144) stellte in der Absicht, die noch schwebenden Fragen die Natur der tierpathogenen Wirkung der Typhusbazillen zu lösen, Serie von Tierversuchen an, die ihm ergab, dass der Typhusbazillus nicht in dem Sinne tierpathogen sei, wie der Milzbrandbazillus und nige der Mäuseseptikämie, welche bereits bei der geringsten Gabe ins wirken und in allen Organen und Geweben der Tiere unbegrenzt sen, dass vielmehr bestimmte Mengen der Typhusbazillen zur Ausg der Erkrankung, die vorwiegend als eine Intoxikation aufzufassen sei, derlich wären. Ähnliche Befunde hatten Sanarelli (170) und Chantese und Widal (45). In etwa demselben Sinne spricht sich Stern (183) der die früher nicht ganz klaren Vorgänge, die bei den Tierversuchen mit uskulturen in Erscheinung traten, sich in derselben Weise erklärte, sie auch bei den sehr eingehend bearbeiteten Choleratierversuchen

schliesslich aufgefasst worden sind, und die ebenso der Verfasser 1
den von ihm angestellten Versuchen als auch für die Typhustierversu
zutreffend hält.

»Wir müssen uns, wie Stern (183) sich ausdrückt, vorstellen,
die Versuchstiere bei Injektion von Kulturmengen unter einer gewisser
nach der Virulenz der Bazillen variablen — Grenze, die mit eingefüh
Giftmengen noch vertragen und dann die Bazillen selbst unschädlich
machen im stande sind. Geht die Menge der injizierten Kultur über
Grenze hinaus, so wird einerseits die grosse Giftmenge die Widersta
fähigkeit des Organismus gegenüber den miteingeführten Bakterien he
setzen, andererseits wird auch die grössere Zahl der letzteren die ih
Wachstum entgegenstehenden Schutzkräfte des Organismus um so leic
erschöpfen können; es kommt zu einer sekundären Vermehrung der
zillen, die natürlich — schon durch Produktion weiterer Giftstoffe —
dem letalen Ausgange wesentlich beitragen kann.«

Dass die Virulenz der Typhuskulturen schwankt und durch beson
Kunstgriffe, namentlich durch Passage durch den Tierkörper vergrös
werden kann, haben u. a. Bruschettini (27), Neisser (135), Agrò
Vincent (200), Sanarelli (170) und Chantemesse und Widal
gezeigt. Alessi (5) suchte dagegen die zu infizierenden Tiere für
Infektion disponiert zu machen, durch Eingriffe, die freilich etwas reich
intensiver Natur waren.

An Versuchen zur Darstellung giftiger chemischer Körper aus Typ
kulturen seien ausser denjenigen von Brieger (25) die von de Blasi
und Pechère und Funck (141) genannt, denen grosse Bedeutung
unsere Frage nicht beizumessen ist. Pfeiffer (149) hat neuerdings
klärt, dass das spezifische Typhusgift in den Leibern der Typhusbaz
enthalten sei.

Wenn nun auch durch die mitgeteilten Versuche der Nachweis
führt worden ist, dass die Typhusbazillen eine gewisse Pathogenität
sitzen, so ist doch der Zweck nicht erreicht worden, den einige der
geführten Arbeiten im Auge hatten, nämlich durch den Nachweis e
für die Typhusbazillen spezifischen pathogenen Wirkung einen weit
Beweis für die ätiologische Bedeutung der Typhusbazillen zu erbrin
Die gleichen Symptome und Veränderungen, die hier beobachtet wur
können auch mit manchen anderen Bakterien erzielt werden. Tierversu
welche in anderer Richtung verfolgt wurden, haben uns dagegen ein
scheinend brauchbares Mittel für diese Beweisführung an die Hand gege
Die von Fraenkel und Simmonds (67), Beumer und Peiper
Chantemesse und Widal (45), Brieger, Kitasato und Wass
mann (24), Stern (184), Bitter (21), Bruschettini (28), Klempe

ind. anderen Autoren gemachte Beobachtung, dass Tiere, die eine
on mit nicht letaler Dosis von Typhusbazillen überstanden hatten,
mehrfach letale Gaben ohne Nachteil vertrugen, hat zu weiteren
ı über das Wesen der Immunität vorbehandelter Tiere geführt.
anderem hat Stern (184) den Nachweis geführt, dass das Blut-
von Typhusrekonvalescenten in derselben Weise baktericid gegen
eichzeitig damit einem Versuchstier eingespritzten Typhusbazillen
wie das Blutserum von Tieren, die mit Typhusbazillen immunisiert
Sollten sich die von R. Pfeiffer gelegentlich seiner Arbeiten
as Choleragift und die Choleraimmunität gemachten Beobachtungen
gen, dass die künstliche Immunität, die sich bei Tierversuchen
baktericide Wirkung nachweisen lässt, ganz spezifischer Natur
ıd nur gegen den Krankheitserreger zur Geltung kommt, gegen
e Immunisierung stattgefunden hat, so können die von Stern (184)
feiffer (149) mit dem Blutserum von Typhuskranken erzielten
ıte als ein weiterer Beweis für die ätiologische Bedeutung des Typhus-
s angesehen werden.

ie Beobachtung, dass das Blutserum von Tieren, die mit Typhus-
ı vorbehandelt und hoch immunisiert worden sind, zusammen mit
Aufschwemmung von Typhusbazillen in die Bauchhöhle eines Meer-
ıchens injiziert, dort innerhalb einer halben Stunde eine Auflösung
phusbazillen bewirkt, während es fremde Bazillen, die mit anderen
von ersteren kaum zu unterscheiden sind, ganz unbeeinflusst lässt,
wir weiter unten sehen werden, von R. Pfeiffer (149) zu differenzial-
stischen Zwecken verwandt worden.

s erübrigt uns, einer anderen Frage über die pathogenen Eigen-
n der Typhusbazillen kurz Erwähnung zu thun.

Vir haben oben gesehen, dass eine grosse Anzahl von Forschern
sbazillen, in den bei Typhusfällen vorkommenden, als Kompli-
en aufgefassten Veränderungen in Reinkultur nachgewiesen haben
Dem grössten Teil der zahlreichen hierhergehörigen Befunde
derartig mangelhafte Untersuchungsmethoden zu Grunde, dass ein
für die Identität der gefundenen Bazillen mit Typhusbazillen
vegs erbracht ist.

ndererseits wurden vielfach Mischkulturen mit anderen Mikroorganis-
ı den hier in Betracht kommenden Abscessen, Geschwüren, Ex-
ı etc. vorgefunden und schliesslich kann man, wie E. Fraenkel (64),
garten (15) und andere Autoren hervorgehoben haben, sich die
e von Typhusbazillen in diesen Entzündungsherden auch so
en, dass andere Mikroorganismen auf dem durch den Typhus-
für sie gut disponierten Boden sich anfangs angesiedelt und

die beobachteten Veränderungen bewirkt haben, jedoch zur Zei
bakteriologischen Untersuchung bereits wieder verschwunden sein ko
aus welchem Grunde nur noch die Typhusbazillen gefunden w
Die Zahl der Autoren, die hierzu Stellung genommen hat, ist so
dass ich die Namen nicht einzeln aufführen kann. Vielmehr
ioh mich auf die Nennung der Autoren beschränken, die versucht
durch Experimente an Tieren eine definitive Entscheidung über
Frage herbeizuführen. Den negativen Befunden kann bei Beurt
der in dieser Richtung erzielten Ergebnisse deshalb nicht eine so
Bedeutung beigemessen werden, weil die eitrigen, bei den Typhu
vorkommenden Affektionen auch nicht regelmässig, sondern nu
legentlich vorkommen, man also voraussetzen darf, dass den T
bazillen die eitererregende Eigenschaft wenn überhaupt so doch
falls nicht jederzeit zukommt, oder dass sie, wie noch wahrschei
ist, eines ganz besonders disponierten Bodens zur Entfaltung dieser Wi
bedürfen.

Über positive Ergebnisse bei Versuchen an Meerschweinche
Kaninchen auf Grund zahlreicher Versuche berichten Burci (35), O
(139) und namentlich Dmochowski und Janowski (48). Klemm
fasst die eiterartigen Absonderungen, die sich bei Typhuskomplika
finden, als das Produkt einer regressiven Metamorphose auf. Nach
Auffassung übt der Typhusbazillus eine nekrotisierende Wirkung au

Wir können die Frage über die ätiologische Bedeutung der T
bazillen für die verschiedenartigen Komplikationen, die bei Typhu
treten, als noch in Fluss befindlich betrachten. Wie bei manchen a
Fragen über den Typhus wird auch hinsichtlich dieser eine sichere
wortung erst dann erwartet werden dürfen, wenn die Autoren si
wöhnt haben werden, alle zur Identifizierung ihrer Bazillen mi
Typhusbazillen angewandten Untersuchungsmethoden und die dabei er
Ergebnisse so zu beschreiben, dass sich darnach ein Urteil übe
Wert der Beobachtungen gewinnen lässt.

## Zur Frage, ob die Typhusbazillen eine zur Erklärung Verbreitungsweise des Typhus abdominalis genügend Tenacität aufweisen.

Man hatte, wie wir gesehen haben, anfänglich geglaubt, da
Typhusbazillus Sporen bilde. Hätte sich dieses bestätigt, so würde
Zwang eine leichte Erklärung sämtlicher erdenklichen Arten der
tragung des Krankheitskeims möglich gewesen sein. Dann hätte
sich sogar nicht weiter darüber zu wundern brauchen, wenn nach

ı Austrocknen, oder nach jahrelangem Ruhen in der Erde, in n etc., der Typhuskeim gelegentlich plötzlich seine verderben-ıde Thätigkeit wieder entwickelte.

)bgleich unter anderen Birch-Hirschfeld, Chantemesse (20) und l (40, 42) und Sternberg (185) die Angaben Gaffkys (71) über das ımen von Sporen bei Typhusbazillen bestätigten, so hatte letzterer sich chon vor der Drucklegung seiner Arbeit davon überzeugt, dass es sich esen Gebilden, die morphologisch endogenen Dauerformen ausser-lich ähnlich waren, um eine Art Degenerationserscheinung handelte. seine Teilnahme an der Choleraexpedition nach Ägypten war ‹y verhindert, seine bezüglichen Angaben rechtzeitig zu ändern, blieb es denn Seitz (174) und Ali-Cohen (4) vorbehalten, fest-en, dass die Typhusbazillen Dauerformen bei den gewöhnlichen methoden nicht bilden. Buchner (29) hat sich nach eingehenden, fuhl (150) bestätigten Beobachtungen, in derselben Richtung aus-chen.

Jach Feststellung dieser Thatsache war nur an der Hand sehr oller Untersuchungen ein Urteil über die Tenacität der Typhus-ı zu gewinnen.

bgesehen von der früher sehr verbreiteten Annahme, dass der skeim durch die Luft verbreitet würde, die sich auf epidemiologische chtungen stützte, welche vielfach auf einseitiger Beurteilung beruhten ffenbar auch andere Erklärungen zuliessen, sind doch auch in den Jahren Epidemien beschrieben worden, wo die Autoren zu der ıt gelangt sind, dass die Übertragung des Keimes durch Verstäubung funden haben müsse, wie z. B. in Landsberg nach Pfuhl (151). stattgehabten Erdaufgrabungen haben Yersin (205), Froidbise (70), ırdel (26), Lassime (112) und andere Autoren Epidemieen aus-n sehen, die durch Vermittelung der Luft erklärt wurden. Auf rmittelung durch Kleidungsstücke führen Gelau (74), Brouardel 'hoinot und andere Autoren Typhuserkrankungen zurück. Wieder Beobachtungen weisen auf den Einfluss hin, den Gemüse und ;e Nahrungsmittel auf die Verbreitung des Typhus gewinnen können.

Jm darüber Klarheit zu schaffen, ob der Typhusbazillus die für erartige Verbreitung nötige Widerstandsfähigkeit besitze, sind zahl-Versuche angestellt worden.

anowski (93) und Montefusco (132) haben in den letzten Jahren rhalten der Typhusbazillen gegen höhere und niedrige Temperaturein-beobachtet und in Bestätigung früherer Beobachtungen gefunden, ine Erwärmung auf etwa 60° C. die Bazillen innerhalb etwa zehn en (nach Buchner und Pfuhl 20 Minuten) abtötet und dass sie

Temperaturen bis zu 10 ° C. unter Null tagelang auch bei abwechs
Auftauen und Einfrieren vertragen.

Direktes Sonnenlicht wirkt, wie Buchner (30) durch eingehende
suchungen festgestellt hat, schon innerhalb kurzer Zeit schädige
die Entwickelungsfähigkeit der Typhusbazillen ein. Janowski h
beobachtet, dass das diffuse Tageslicht das Wachstum des Typhusl
hemmt und dass das direkte Sonnenlicht, namentlich aber die ch
wirksamen Strahlen innerhalb 4—10 Stunden eine Abtötung de
bewirken. Dagegen hatte v. Esmarch (97) auch bei 9—10stündig
wirkung des Sonnenlichtes unbefriedigende Resultate inbezug a
tötung der Typhusbazillen.

Dass die Typhusbazillen gegen Säuren im allgemeinen wenig
pfindlich sind als gegen Alkalien, ergibt sich aus den Arbeite
Kitasato (102), Köhler (109) und anderen Autoren. Die Typhusl
können, wie Liborius (114) zuerst feststellte, auch ohne Sauersto
gedeihen.

Wenn obige Befunde gerade nicht für eine sehr grosse Te
der Typhusbazillen sprechen, so weisen andererseits wieder die Ve
über das Verhalten derselben gegen Austrocknung daraufhin, da
Widerstandsfähigkeit nicht zu niedrig zu veranschlagen ist. Gaffk
konnte die an Seidenfäden angetrockneten Typhusbazillen nach 3 M
noch zur Entwickelung bringen, Pfuhl (150) erhielt 14 Wochen na
Antrocknung von Typhusbazillen an Deckgläschen Wachstum, Schille
aus getrockneten Seidenfäden sogar noch nach 12 Monaten un
einer vollkommen eingetrockneten Kartoffel sogar noch nach 2 Jah

Über das Verhalten der Typhusbazillen in sterilisierter Er
Almquist (8) eingehende Untersuchungen angestellt. Ebenso
Grancher und Deschamps (81) sich mit dieser Frage beschäfti
gefunden, dass Typhusbazillen bis zu etwa 50 cm in die sterilisiert
einzudringen vermochten und sich dort etwa $5^1/_2$ Monat entwick
fähig hielten. Karlinsky (97) fand, dass sich die Typhusbazillen i
Tiefe bis zu 90 cm unter der Oberfläche besser entwickelungsfähig
als an der Oberfläche. In den Organen von Typhusleichen kon
noch nach 3 Monaten entwickelungsfähige Typhusbazillen nach
Petri (143) vermochte bei ähnlichen Versuchen, die mit Tierkadav
gestellt waren, nach 17 Tagen Typhusbazillen nicht mehr nachzuwe

Uffelmann (190) und Karlinski (96) haben auch versuch
über die Tenacität der Typhusbazillen in Stühlen ein Urteil zu
Karlinski glaubte sie darin nach 3 Monaten noch nachweisen zu
und Uffelmann ebenfalls nach mehreren Monaten.

im Eintrocknen an der Luft konnte Seitz (174) an Kleidungsstücken
Tagen und Uffelmann (191) in Gartenerde nach 21 Tagen, in
ıd nach 82 Tagen, in Kehricht nach 36 Tagen, an Bukskin nach
en und an Leinwand nach 72 Tagen noch entwickelungsfähige
bazillen nachweisen.

ese Thatsachen zusammen mit der Beobachtung, dass die Typhus-
in Bezug auf den Nährboden sehr anspruchslos sind, hat Pfuhl (150)
cht zu der Ansicht gebracht, dass der Typhusbazillus auch ohne
von Dauersporen in unserem Klima sich ausserhalb des mensch-
Körpers zu erhalten und dort zu überwintern vermag.

i recht zahlreichen Typhusepidemieen ist der Verdacht auf die
ıls Verbreitungsmittel für den Krankheitskeim gelenkt worden.
var gab hierzu nicht etwa die Beobachtung von Krankheiten bei
lchkühen Anlass, sondern die eingangs bereits erwähnte That-
dass plötzlich nur in solchen Familien oder bei solchen Personen,
die Milch eines bestimmten Lieferanten gebraucht hatten und
ı keiner Weise gemeinschaftliche Beziehungen hatten, Typhuser-
ıgen ausbrachen. In manchen Fällen liess sich sogar nachweisen,
r diejenigen Personen, welche die Milch ungekocht genossen hatten,
t waren, nicht aber solche Personen, die sie vorher abgekocht hatten.
se Thatsache, deren Richtigkeit durch die Beobachtungen von Ali
(3), Almquist (9), Roth (168), Holst (87), Goyen, Boucherau
rnial (79), Schmidt (173), Reich (159), Raths und zahlreichen
Forschern über allen Zweifel erhoben worden ist, sind recht ver-
ıartige Hypothesen aufgebaut worden, die sich mit der Frage be-
ten, wie die Typhuskeime in die betreffende Milch gelangt sein möchtn.
en Fällen ist die Infektionsweise allerdings derartig klar gelegt worden,
an von einer Hypothese kaum noch sprechen kann. Ich würde
er Stelle gern eine oder die andere der in dieser Richtung ge-
ı äusserst interessanten Beobachtungen der oben genannten Autoren
n, muss mir das aber aus dem Grunde versagen, weil es Unrecht
irde, aus den vielen durch mühevolle Erhebungen gewonnenen,
vertvollen Ergebnissen einzelne durch Nennung hervorzheben. Es
zweifelsohne eine sehr dankbare Aufgabe sein, alle über die Ver-
g des Typhus durch die Milchversorgung gemachten Beobachtungen
r Stelle unter vollständiger Wiedergabe aller Details zu sammeln
m Zwecke der Erreichung schärferer Vorschriften für die Milch-
ion und den Milchhandel zu verwerten.

ausserordentlich wichtig die Frage über die Beziehungen der
rsorgung zu dem Typhus demnach ganz ohne Zweifel ist, so

wenig hat die direkte bakteriologische Untersuchung bislang ei
vollen Beitrag zur Lösung dieser Frage liefern können.

Es ist von einigen Autoren der Versuch gemacht worde
stellen, wie lange Typhusbazillen in roher Marktmilch entwickel
bleiben und ob sie sich darin vermehren. Heim (86) hat auch
erwiesen zu haben, dass dieselben sich in nicht sterilisierter Milch
lang, in der Butter 3 Wochen, in Käse 3 Tage lang hielten, un
Autoren berichten über ähnliche Befunde; z. B. konnte Laser (11
Typhusbazillen infizierter Butter nach einer Woche erstere noc
fähig nachweisen. Der sicheren Identifizierung der Typhusbaz
einem solchen Bakteriengemisch, wie die Milch normalerweise
stellen sich jedoch derartige Schwierigkeiten entgegen, dass
den bislang hierzu angewandten Methoden nicht erwarten kön
Aufgabe zu lösen. Die Thatsache, dass der Typhusbazillus sic
kochter Milch sehr gut entwickelt und monatelang hält, sowie
stand, dass er gegen den Einfluss von Säuren weit weniger em
ist, als z. B. der Choleravibrio, der wie vielfach angenommen wird,
sobald die Milch anfängt sauer zu werden, lässt jedoch den
gerechtfertigt erscheinen, dass die Milch thatsächlich ein für di
Verbreitung eines einmal hineingelangten Typhuskeimes sehr g
Medium ist.

Noch zahlreicher als bei der Milch sind die Beziehungen
zwischen der Wasserversorgung und dem Typhus beobachtet wor
Hier ist nun freilich wohl von manchen Seiten im Übereifer
worden und die ganzen Bemühungen, den Einfluss nachzuweisen,
Wasserversorgung auf die Verbreitung des Typhus haben kann, sind
derartig in Misskredit gekommen, dass man diejenigen, die überh
einen solchen Einfluss unter Umständen gelten lassen wollten, als
fanatiker bezeichnete. Von denjenigen dagegen, welche mit Ent
heit jede Möglichkeit eines Einflusses des Trinkwassers leugnete
bis in die letzte Zeit hinein noch der Fehler begangen, dass sie an
dass die in das Wasser gelangten Typhuskeime in diesem Med
Schädlichkeit verlören. An dieser Stelle kann ich leider nicht
höchst interessanten und wichtigen Arbeiten eingehen, durch w
zahlreichen Fällen der unmittelbare Einfluss der Wasserversorg
den Ausbruch der Typhusepidemie klar und unabweisbar dargeleg
ist. Die Wichtigkeit des Gegenstandes und der an den meist
noch sehr verbesserungsfähige Zustand der Wasserversorgung
rechtfertigen, dass unter kritischer Sichtung des Materials eine vo
Zusammenstellung und Wiedergabe der einwandfreien in dieser
gemachten Beobachtungen erfolgte. Zur Orientierung über die bis

en Beobachtungen nenne ich die folgenden Autoren, in deren Ar-
sich zum Teil weitere Litteraturhinweise finden: Gaffky, Löffler,
pe, Brouardel, Chantemesse, Pouchet, Rietsch, Hauser
reglinger, Banti, Loury, v. Fodor, Vallin, Reynès,
, Schild, di Mattei, Spaet, Rochard und diejenigen Forscher,
nen weiter unten gesagt ist, dass sie sogar Typhusbazillen in dem
tigen Wasser nachgewiesen zu haben glaubten.

ber eine Epidemie (134) möchte ich an dieser Stelle einige Daten bringen.
weil dieselbe sorgfältiger beobachtet worden wäre, oder schlagendere
gebracht hätte, als manche Epidemie, über welche die oben ge-
n Autoren berichtet haben, sondern weil sie in München aufgetreten
man glaubte, jeden Einfluss der Wasserversorgung in Abrede
zu dürfen und wo man immer und immer wieder bewiesen zu
glaubte, dass der Typhus dort ganz abhängig wäre von den gesetz-
ablaufenden weiter oben entwickelten Faktoren, die der lokalistischen
ese zu Grunde liegen.

eim bayerischen Infanterie-Leibregiment erkrankten im Jahre 1893
ann am Typhus. Die örtlichen Verhältnisse entsprachen durch
günstigen Untergrund, die zeitlichen infolge der voraufgegangenen
Dürre allen Anforderungen der Lokalisten. Die Erkrankungen
aber nicht unter allen Bewohnern, die diesen Verhältnissen in
Weise ausgesetzt waren, in gleicher Verbreitung auf, sondern nur
denjenigen, die aus einer bestimmten Menage verpflegt wurden.
n blieben 13 Köche, die in der Menage arbeiteten, gesund. Sie
zur Reinigung ihres Essgeschirres nur gekochtes oder Leitungs-
benuzt, wohingegen das Essgeschirr der erkrankten Mannschaften
m ungekochten Wasser eines Kesselbrunnens gespült wurde, der
Schritte entfernt lag von einem Bache, in den sämtliche Abwässer
treffenden Kaserne hineingeleitet wurden. Man konnte sich der
folgerung nicht entziehen, dass das Wasser hier der Träger des
keims gewesen sei.

ine bessere Rechtfertigung brauchen die viel geschmähten sogen.
fanatiker nicht für die grossen Opfer an Zeit und Arbeit, die sie
Nachweis der Thatsache brachten, dass das Wasser einen ganz
ten Einfluss auf die Verbreitung des Typhus haben kann.

ber die Haltbarkeit der Typhusbazillen im Wasser liegen Versuche
eade-Bolton (125), Chantemesse und Widal (40, 42), Straus
ubarry (187), Uffelmann (192), Katz (100), Cassedebat (38)
nderen Autoren vor, welche uns zeigen, dass diese Bakterien in
destilliertem Wasser sowohl als auch im Brunnen- und Flusswasser
rdentlich lange und zwar mindestens mehrere Monate hindurch

sich entwickelungsfähig zu halten vermögen. Wolffhügel und
(203) wiesen sogar eine Vermehrung der Typhusbazillen im Fluss-,
und Leitungswasser nach. Die Ergebnisse von Versuchen, die i
Richtung mit nicht sterilem Wasser angestellt wurden, sind wie
nächsten Kapitel sehen werden, ausserordentlich schwer zu beurteile
derartige Versuche hat Karlinski (98) berichtet.

## Versuche und Methoden zum Nachweis von Typhusb in Wasser. Vorkommen von typhusähnlichen Bakte

Die Frage, ob der Nachweis von Typhusbazillen bei den Epi
bei welchen das Wasser angeschuldigt wurde, der Verbreiter de
heitskeims gewesen zu sein, in dem verdächtigen Wasser stets
sei, liegt sehr nahe und ist deshalb auch häufig in Erörterung
worden.

Dem Nachweis von Typhusbazillen in Wasser stellen sich
Regel bedeutende Schwierigkeiten in den Weg. Die lange Inkubati
des Typhus bedingt, dass gewöhnlich frühestens erst nach 3 bis 4
nach erfolgter Infektion die bis dahin vielleicht schon lange verschw
Bazillen gesucht werden.

Der grosse, die Auffindung der Typhusbazillen sehr erscl
Bakterienreichtum derjenigen Wässer, bei denen man durch die
Befunde auf die vorliegende Möglichkeit ihrer vermittelnden Bezie
der Epidemie gelenkt wurde, und vor allem die Thatsache, dass n
grossen Mühen endlich doch immer einsehen musste, dass die ge
typhusverdächtigen Bazillen nicht mit voller Sicherheit als iden
den Typhusbazillen angesehen werden durften, kommen als so
vorliegenden Aufgabe hinderliche Momente in Betracht.

Nichtsdestoweniger liegt ausser vielen Mitteilungen über neg
laufene Versuche zum Nachweis der Typhusbazillen im Was
grosse Reihe von Mitteilungen über positive Befunde vor, unter d
nur diejenigen folgender Autoren nenne, die als recht verschie
anzusehen sind, aber in dem Punkte alle in gleicher Weise beurtei
können, dass die sichere Identifizierung der gefundenen Bakterien
Typhusbazillen mit den angewandten Mitteln, wenn auch manchn
wahrscheinlich gemacht, so doch nicht in einwandsfreier Weise er
werden konnte.

Dreyfus, Brisac und Widal (49), Michael (130), Moe
de Blasi (22), Galbucci (72), Beumer (19), Brouardel und C
messe (27), Loir (116), Chantemesse und Widal (40, 42), da
und da Rocha (36), Martinotti und Barbacci (123), de
und Katz (16), Holst (87), Finkelnburg (60), Jaeger (89

Carrières (37), Vincent [199), Sormani (180), Monti (133), rt (11), Kamen (95), Martin (122), Malvoz (120), v. Fodor Loewy (115), Ströll (188) und Schild (171) glaubten in solchen rn, welche nach den epidemiologischen Beobachtungen der Aus-punkt für die jeweilige Epidemie gewesen sein mussten, die sbazillen gefunden zu haben. Einige der genannten Autoren haben ber ihre Befunde allerdings mit der der Sachlage mehr entsprechenden ht so ausgedrückt, dass sie erklärten, nicht in der Lage gewesen zu lie gefundenen Bazillen von den Typhusbazillen zu unterscheiden.

ch zweifle nun keinen Moment daran, dass es sich bei den Be- der genannten Autoren vielfach um echte Typhusbazillen gehandelt mag, eine gewisse Skepsis scheint aber, wie wir sehen werden, sehr atze zu sein.

Bei der Untersuchung derjenigen Mikroorganismen, die in unserer bung vorkommen, begegnete man bald in grosser Verbreitung rien, die in Form, Beweglichkeit, Wachstum auf Gelatine und auf feln sowohl, wie auch in ihrer Wirkung auf den Tierkörper den sbazillen zum Verwechseln ähnlich waren.

Man bekam deshalb bald den Eindruck, dass die genannten Merk-nicht genügten, um die Typhusbazillen sicher zu identifizieren.

Als der Hauptvertreter dieser typhusähnlichen Bakterien kommt der s coli communis in Betracht, und seit man auf dessen grosse Ver-ng namentlich dort aufmerksam geworden, wo man nach Typhus-n suchte, ist dieses Bakterium vielfach zum Vergleichsobjekt bei der ng von Typhusbazillen geworden. Bei solchen vergleichenden Unter-ngen stellte sich mit der Zeit heraus, dass der sogenannte Coli com- manche Eigenschaften zeigte, die dem Typhusbazillus nicht zu-en. Doch fand man kein Merkmal, welches besonders charakteristisch n Typhusbazillus genannt werden konnte.

Bei eingehenderem Studium des Coli communis fand man aber, dass Bakterium je nach den Fundorten derartig verschiedene Eigen-en zeigte, dass man bald zu der Überzeugung kam, dass es sich hier ine ganze Gruppe unter demselben Namen zusammengefasster rien handeln müsste.

Einige Vertreter dieser Gruppe wurden den Typhusbazillen derartig h gefunden, dass die inzwischen von neuem beigebrachten Differen-gsmittel sich stets als ungenügend erwiesen, sodass heute schon kein der die Entwickelung dieser Frage verfolgt hat, mehr wagen wird, r Hand der bislang üblichen Differenzierungsmittel einen im Wasser sonstwo ausser in den Organen eines Typhuskranken gefundenen s bestimmt als identisch mit dem Typhusbazillus zu erklären. Auf

ein zur Identifizierung des Typhusbazillus neuerdings empfohlenes
Zeit noch nicht als unzureichend befundenes Mittel, werde ich weit
noch zurückkommen.

Da man nach dem eben Gesagten noch kaum in der Lage
einem gegebenen Bazillus, von dem man den Fundort nicht ke
sagen, ob er identisch sei mit dem Typhusbazillus, wird man eine
Arteinteilung aller der beobachteten Typhusähnlichen noch viel
ermöglichen können, und wir werden am sichersten gehen, wenn wir d
vorläufig so wie die meisten Autoren es unbewusst gethan haben,
Gruppe des Coli communis rechnen, um uns über die Beobach
welche wir jetzt zu besprechen haben, zu verständigen.

Die Beschreibungen über den Bazillus coli communis lauteten
verschieden und zwar schienen sich alle Übergänge bis zu derartig
ähnlichen Varietäten zu finden, dass Autoren wie Rodet und Ro
Arloing (10), Vivaldi (201), Silvestrini (177), Vallet (1
Malvoz (120) mit der Behauptung hervortraten, dass es sich hier
Varietäten einer und derselben Art handele. Einige Autoren ginge
soweit zu behaupten, dass man künstlich nach Belieben den Coli co
in den Typhusbazillus überführen könne. Erst als man gelernt ha
sogenannten Coli communis als eine Gruppe verschiedener Bakter
zufassen, konnte mehr Klarheit in die Sache gebracht werden. M
nun, dass jede einzelne Kultur ihre besonderen Eigentümlichkeite
und bei mehrfacher Umzüchtung und längerer Beobachtung diesel
verändert beibehielt, ebenso wie der Typhusbazillus, einerlei in
Lande er isoliert war, stets ganz dieselben Eigenschaften wie
Gaffky beschriebene von Anfang an zeigte und auch bei läng
obachtung unverändert behielt.

Die Entwickelung der Methoden zur Isolierung und Identif
des Typhusbazillus gegenüber den Typhusähnlichen werden wir
Hand obiger Darlegungen am besten verstehen.

Die zahlreichen positiven Befunde von Typhusbazillen in Deje
Wasser und anderen Medien, die anfangs gemacht wurden und
rade von den weniger geübten oder weniger kritischen Beobachtern
uns, dass man damals auf die Typhusähnlichen noch nicht genüge
merksam geworden war. Die Methoden, welche anfangs zur Is
der Typhusbazillen angegeben worden sind, bestätigen diese Th
denn sie sind eher zur Gewinnung der widerstandsfähigeren typ
lichen und zur Ausscheidung der Typhusbazillen geeignet als zur I
derselben.

So gingen die bezüglichen Methoden von Chantemess
Widal (40, 42), Vincent (198) und Parietti (140), die auf Zus

säure zu den Nährböden beruhten, von der irrigen Voraussetzung
ass die Typhusbazillen gegen Phenol widerstandsfähiger seien, als
phusähnlichen.

Holz (88) schlug eine angesäuerte Kartoffelsaftgelatine vor und
mann (193) eine mit Methylviolett gefärbte angesäuerte Gelatine.
itz (82) liess der Anwendung dieser beiden letztgenannten Methoden
nfrieren in einer Kältemischung vorangehen. Rodet (165) wollte
phusähnlichen durch Bebrütung der Kulturen bei 45° C schädigen.
lle diese Methoden sind geeignet, die bislang bekannten Coli com-
Arten, die auf gewöhnlichen Nährböden vielfach wegen ihres
en und üppigeren Wachstumes von den Typhusbazillen unterschieden
können, so in ihrem Wachstum zu hemmen, dass ihre Kolonieen
der Typhusbazillen durchaus ähnlich werden, oder sie lassen nur
oli communis-Arten zur Entwickelung kommen, während sie die
sbazillen hemmen oder gar abtöten.

Die von Noeggerath (138), Grancher und Deschamps (81),
er (73) und Marpmann (121) empfohlene Beimischung bestimmter
offe zu den Nährböden, und die von Petruschky (145) vor-
gene Lacmusreaktion können ohne Zweifel insofern von Wert für
entifizierung der Typhusbazillen sein, als man die Bazillen, die
icht in der von den Autoren beschriebenen Weise gegenüber diesen
en verhalten, als den Typhusbazillen sicher nicht zugehörig ansehen
Man kann aber nicht erklären, dass solche Bazillen, die sich hier
so verhalten, wie die Typhusbazillen deshalb als identisch mit
en anzusehen seien. Dasselbe trifft für folgende Merkmale zu:
Milch wird, wie von allen Beobachtern übereinstimmend angegeben
durch Typhusbazillen nicht koaguliert, während viele typhusähnliche
Gerinnung der Milch bewirken. In Zuckerbouillon bilden Typhus-
n niemals Gas, wie Chantemesse und Widal (44) und nach
viele andere Beobachter konstatiert haben. Dahingegen findet eine
Gasbildung bei vielen typhusähnlichen Bakterien statt, wie Th.
n (179) bereits 1889 nachgewiesen hat.

Nach Schild (171) sind Typhusbazillen gegen Formalinzusätze em-
cher, als die von ihm geprüften Typhusähnlichen.

Sinno (207) hat gefunden, dass der Typhusbazillus in Pankreaspepton-
Kreatinin nicht bildet, während die von ihm geprüften Typhusähn-
(coli communis) das thun.

n amygdalinhaltigen Nährböden bildet der Typhusbazillus nach Ing-
i (94) Säure, wodurch ein Geruch nach bitteren Mandeln entsteht,
nd die von ihm geprüften Typhusähnlichen (coli communis) wie
in die Bildung von Blausäure bewirkten. Gorini (78) fand, dass bei

Zusatz von 2% Harnstoff zu Gelatine die Typhuskulturen innerhal
Tagen andere Veränderungen in den Nährböden bewirkten, als d
ihm geprüfte coli communis.

Péré (142) fand, dass in Lösungen von Syntonin oder Pepton, r
ohne Zusatz von Glykose der Typhusbazillus auffallend im Wachst
hemmt wird, während die von ihm geprüften Coli communis-Art
darin üppig entwickeln. Ebenso konstatierte er, dass der Typhus
in glykosehaltigem Nährboden weder Alkohol noch flüchtige Sä
merklicher Menge erzeugte, wohl aber linksdrehende Milchsäure. I
ihm und Bischler untersuchten Typhusähnlichen (coli communis) I
dagegen unter starker Gährung Aethylalkohol und Essigsäure und
prehende Milchsäure.

Rodet und Roux (167) behaupten, durch künstliche Eingriffe bes
Coli communis-Kulturen so verändert zu haben, dass sie eine Zer
von zuckerhaltigen Nährböden nicht mehr bewirkten. Galaktose wi
Angabe dieser Autoren sowohl vom Typhusbazillus als auch vo
communis vergährt.

Remy und Sugg (161) kamen nach einer sehr eingehenden I
der bis dahin vorgeschlagenen Differenzierungsmittel zwischen dem T
bazillus und den Typhusähnlichen zu der Ansicht, dass die Zahl, Fo
Anordnung der Geisseln dieser Mikroorganismen derartig charakter
Unterschiede aufwiesen, dass man danach die Typhusbazillen mit
heit identifizieren könne. Nach diesen Autoren sollen die Geiss
Typhusbazillen zahlreicher und länger sein, als bei coli communis.

Stoecklin (186) gelangte nach eingehenden Beobachtungen üb
coli communis ebenfalls zu der Ansicht, dass es sich hier um eine
unter einander verschiedener Mikroorganismen handele, die man mi
der Geisselfärbung von einander unterscheiden könne.

Lucksch (118) und Fremlin (69) waren zu derselben Ansicht g

Ferrati (59) und Dunbar (50) hatten bei Typhusähnliche
communis) eine vollständige Übereinstimmung der Geisseln mit den
des Typhusbazillus gefunden.

v. Tavel (189) und andere Autoren hatten Geisseln bei den von
untersuchten Coli communis-Arten gänzlich vermisst.

Germano und Maurea (76) konnten an der Hand von Versuch
sie an 88 typhusähnlichen Kulturen anstellten eine sichere Untersch
derselben von Typhusbazillen durch Geisselfärbung nicht ermöglich
auch Bunge (34) fand Coli communis-Arten, die sogar zahlreiche
längere Geisseln trugen, als der Typhusbazillus.

v. Ermengem und van Laer (55) haben gefunden, dass die vo
beobachteten Coli communis-Arten bei Zusatz von Kaliumverbindun

Nährböden besser gediehen, als bei Natriumzusätzen, während die
ıusbazillen sich gegen beide Zusätze gleich verhielten.

Die von Kitasato (102) gemachte Beobachtung, dass der Typhus-
ıus in Bouillon Indol nicht bildet, ist auch als sicheres Identifizierungs-
l nicht mehr anzusehen, seit man Typhusähnliche kennt, welche sich
ı die Indolreaktion ebenfalls negativ verhalten.

Da eine erschöpfende Wiedergabe aller hier noch in Betracht kommen-
Veröffentlichungen über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen würde,
ersage ich mir, auf eine Beschreibung zahlreicher anderer Methoden
gehen, die zur Differenzierung der Typhusbazillen von Typhusähn-
ı bekanntgegeben und von ihren Urhebern gepriesen, jedoch bald
anderen Autoren als unbrauchbar erkannt worden sind.

In den neuesten Arbeiten, die unseren Gegenstand behandeln, ist
er mehr Gewicht auf den Tierversuch gelegt worden.

Pisenti und Bianchi-Moriati (143), sowie Cesaris-Demel und
.ndi (39) haben gefunden, dass Versuchstiere, welche gegen coli com-
s immunisiert waren, sich auch gegen eine Infektion mit Typhusbazillen
ktär verhielten und vice versa. Agro (1) hat ähnliche Befunde gehabt und
er 6 Stunden nach der Vorbehandlung mit coli communis die Tiere zwar
ın gegen Typhusbazillen und vice versa. Die längste Zwischenpause
hen Vor- und Nachbehandlung währte 24 Stunden, während sie nicht
etwa 10 Tagen hätte betragen dürfen. In einer derartig fehlerhaften
ıchsanordnung mag möglicherweise der Grund auch der übrigen posi-
Befunde gelegen haben. Neisser (135) konnte eine Immunisierung mit
communis gegen Typhusbazillen und umgekehrt nicht erzielen.

Angesichts der geschilderten Lage der Differentialdiagnostik zwischen
Typhusbazillen und den Typhusähnlichen musste die Mitteilung von
feiffer (149) das grösste Interesse erregen, dass mittelst einer gleich-
en Injektion des Blutserums von Tieren, die mit Typhusbazillen hoch-
ınisiert waren und einer Aufschwemmung von Typhusbazillen in die
hhöhle eines Meerschweinchens innerhalb etwa einer halben Stunde alle
usbazillen aufgelöst oder in Granula verwandelt wurden, während die
ıg geprüften Typhusähnlichen gänzlich unbeeinflusst blieben.

Sollte sich die von Pfeiffer zuerst beobachtete Spezifität der bak-
den Wirkung des Blutserums von Tieren, die mit bestimmten Bakterien
handelt waren, in Zukunft in jeder Weise bestätigt finden, dann
en wir in dem Pfeiffer'schen Differenzierungsmittel wirklich endlich
ositives, charakteristisches und sicheres Mittel zur Identifizierung der
usbazillen haben.

Sollte sich dagegen heraustellen, dass auch andere Bakterien gegen
usserum sich so verhalten wie die Typhusbazillen, so würden wir

durch die Pfeiffer'sche Methode vielleicht dennoch ein weiteres M
zur Ausschliessung von manchen Typhusähnlichen bekommen haben
an Exaktheit und Einfachheit den bislang mitgeteilten Methoden vie
überlegen sein würde.

Fasse ich am Schlusse die Ergebnisse der Versuche zur Diff
zierung der Typhusähnlichen von den Typhusbazillen zusammen zu
urteilung der Frage, wie soll man Bazillen, die ausserhalb des menschl
Körpers gefunden sind, daraufhin prüfen, ob sie identisch seien mit
Typhusbazillen, so ergibt sich folgender Untersuchungsgang.

Man setzt Gelatineplatten von dem Untersuchungsmaterial an. Zur
trolle setzt man gleichzeitig mit Reinkulturen von Typhusbazillen besch
Gelatineplatten an. Nach genügender Entwickelung der Kolonien
man die Kolonien, welche denjenigen der Typhuskulturen am ähnlic
sind und bewegliche Bazillen enthalten, auf schrägen Agar über und
auf diesem bei 37° C eine genügende Weiterentwickelung stattgefu
hat, impft man am einfachsten auf sterile Milch und auf zuckerh
Bouillon in U-förmige Röhrchen über. Die Kulturen, welche die
nicht koagulieren und kein Gas in der Zuckerbouillon bilden, prüft
mit Typhusserum nach der Pfeiffer'schen Methode. Kulturen, die
hiernach so verhalten wie echte Typhuskulturen, kann man, so lange
allseitige Bestätigung und Anerkennung der Pfeiffer'schen Methode
nicht erfolgt ist, mit allen den oben angeführten Differenzierungsm
daraufhin weiter prüfen, ob sich vielleicht doch noch irgend eine E
schaft ergibt, in welcher die isolierten Bazillen von den gleichzeiti
prüften echten Typhusbazillen abweichen.

Hierbei kommen in erster Linie folgende Prüfungsmethoden in
tracht: Die Kartoffelkultur, wobei die andere Hälfte derselben Kar
mit Typhusbazillen beimpft wird; der Nachweis des Vorhandenseins
reicher langer Geisselfäden, die die Bazillen ringsum besetzen; Entfär
nach Gram; negativer Ausfall der Indolreaktion in der Bouillonkult

---

9.

# Bacterium coli commune als Krankheitserreger.

Von

**M. B. Schmidt**, Strassburg.

## Litteratur.


rnaud, Recherches sur l'étiologie de la dysenterie aiguë des pays chauds. Annales l'institut Pasteur.

runner, Eine Beobachtung von Wundinfektion durch das B. coli commune. Centralbl. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XVI.

unge, R., Zur Ätiologie der Gasphlegmone. Fortschr. der Medicin, 15. Juli.

nochowski und Janowsky, Zwei Fälle von eiteriger Entzündung der Gallenge, hervorgerufen durch das B. coli commune. Centralbl. f. allgem. Pathologie u. th. Anatomie, No. 4.

senhardt, Puerperale Infektion mit tödlichem Ausgang, verursacht durch B. coli mmune. Archiv f. Gynäkologie, Bd. XLVII, Heft 2.

cherich, XI. internat. Congress zu Rom. Ref. im Centralbl. f. Bakteriologie u. rasitenk., Bd. XV.

lbert et Dominici, De l'angiocholite et de la cholécystite colibacillaire. Sem. d., p. 36.

enke, Beitrag zur Verbreitung des B. coli commune in der Aussenwelt etc. Centralbl. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XVI.

eyse, Über Pneumaturie, hervorgerufen durch B. lactis aerogenes etc. Zeitschr. f. n. Medicin, Bd. XXIV, S. 130.

rogius, Sur la bactériurie. Annales des maladies des organes génit.-urin., III; Ref. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XVI, S. 39.

ermoyez, Un cas d'amygdalite colibacillaire. Sem. méd., No. 37.

ker-Blom, Beitrag zur Kenntnis des Eindringens des B. coli commune in die Darmnd in pathologischen Zuständen. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XV, . 16.

senti und Bianchi-Martinotti, Beziehungen zwischen dem B. coli commune d der Typhusinfektion. XI. internat. Congress zu Rom; Ref. Centralbl. f. Bakteriogie u. Parasitenk., XVI.

14. Posner, Über kryptogenetische Cystitis und Pyelitis. 66. Naturforscher-Versamm
Wien; Ref. in Berliner klin. Wochenschr.
15. Posner und Lewin. Über kryptogenetische Entzündungen, namentlich der Harno
Berliner klin. Wochenschr., No. 32.
16. Savor, Zur Ätiologie der akuten Pyelonephritis. Wiener klin. Wochenschr., No.
17. Schnitzler, Ein Beitrag zur Kenntnis der Pneumaturie. Internat. klin. Rund
No. 8 u. 9.
18. Sittmann und Barlow, Über einen Befund von Bact. coli im lebenden Blute.
f. klin. Medicin, Bd. LII.
19. Widal, Angine phlegmoneuse avec coli bacille. Sem. méd., p. 79.
20. v. Wunschheim, Zur Ätiologie der Nephritis suppurativa. Zeitschr. f. Heil
Bd. XV.

Die Entdeckung des Bakterium coli commune durch Escherich (
knüpft sich nicht an pathologische Prozesse, sondern an den norm
Koth, in welchem es von den ersten Lebenstagen an regelmässig zu fi
ist, wahrscheinlich aus verschluckter Luft angesiedelt wird. Die Ken
seiner pyogenen Bedeutung wurde — abgesehen von einem nicht d
Kulturen sichergestellten Befund in einem Fall von Leberabszessen
Netter und Martha (1886) — begründet durch Clado, welcher das
aus 2 urethralen Urin-Abszessen züchtete (1888). Seitdem sind in ra
Folge und überaus grosser Zahl Beobachtungen der verschiedenste
fektiösen Erkrankungen mitgetheilt worden, in denen das Bakterium
die Rolle des pathogenen Agens spielte. Eine grosse Mannigfalti
seiner Wirkung tritt dabei zu Tage insofern, als es katarrhalische
eitrige Schleimhautentzündungen, eitrige Entzündungen der Parench
und des Bindegewebes, gasbildende Prozesse und allgemeine septische
änderungen hervorrufen kann, und es giebt kaum ein Organ, in wel
es nicht als Erreger entzündlicher Prozesse angetroffen worden wäre.
Zahl der Erkrankungen durch das B. coli ist noch dadurch geste
worden, dass dasselbe im Laufe der letzten Jahre mit verschiedenen v
davon abgetrennten Mikroorganismen identificiert werden konnte, beson
dem B. neapolitanus Emmerich, B. lactis aërogenes, B. enteritidis Gaertner
Die Frage nach der ätiologischen Bedeutung des B. coli für den Ty
abdominalis ist in neuester Zeit besonders Gegenstand der Diskussion
worden, und ihre Beantwortung hängt davon ab, welcher Wert den zwis
den Reinkulturen des Eberth'schen Typhusbazillus und des B. coli
stehenden Differenzen beigemessen wird. Von den im Wachstum
schiedenen aber in einander überzuführenden Formen des B. coli muss
einen volle Übereinstimmung mit dem Typhusbazillus zugesprochen wer
denn die einzigen bis vor Kurzem als qualitativ verschieden anerkan
Merkmale, das Verhalten der beiden Bazillen gegenüber der Milch
dem Traubenzucker, sind gefallen mit dem Nachweis, dass die dem Ty

regelmässig fehlende Fähigkeit, die Milch zu koagulieren und ızucker zu vergähren, auch dem B. coli gelegentlich abgeht; die anz anderer qualitativer Differenzen (Beweglichkeit, Geiseln, Viru-:.) rückt die Bedeutung derselben in den Hintergrund und quanti-Verschiedenheiten reichen als durchgreifende Unterscheidungsmerk-cht aus. Auf Grund dessen hält wenigstens ein Teil der Autoren, rs der französischen, die Identität der Bazillen für sicher oder ıeinlich.

ogesehen von Typhus sind am Darm selbst die unter den Erschei- heftigen Brechdurchfalls auftretenden Entzündungen (zuerst von pe 1887, dann von Marfan et Lion und Gilbert et Girode a.) auf das B. coli zurückgeführt und dabei im diarrhoischen Stuhl rdrängung aller anderen Darmbakterien durch das B. coli und eine Virulenz des letzeren nachgewiesen worden.

i entzündlichen Prozessen verschiedener Art, welche sich in naher rschaft des Darmes abspielen, ist das B. coli häufig gefunden und eger derselben angesehen worden; in einer grossen Zahl von Fällen es seit Laruelle und Rodet et Roux (1889) bei Peritonitis intesti-Ursprungs aus dem Exsudat in Reinkultur gezüchtet, und zwar auch dann, wenn keine Darmperforation bestand, sodass eine Durch-ung durch die Wand angenommen werden musste. Beim Tier ist lus der menschlichen Peforationsperitonitis wiederholt mit positivem t nachgeahmt und aus dem Exsudat das B. coli in Reinkultur ge- worden; und ferner ist von verschiedenen Seiten experimentell der für die ursächliche Bedeutung des B. coli dadurch erbracht worden, traperitoneale Injektionen von Kulturen eitrige Peritonitis beim rvorriefen. Nur erscheint nach den neueren Untersuchungen von cci (1893) einige Vorsicht geboten bei der Beurteilung dessen, wie das im Exsudat gefundene B. coli auch als alleiniger Erreger aufzu- ist. Barbacci zeigte nämlich, dass zwar in der Regel das B. Reinkultur aus dem Exsudat wächst, dass aber das letztere bei :opischer Betrachtung noch eine grosse Zahl anderer Mikroorganismen aus denen durch Impfung des Exsudats auf Kaninchen auch in o der Fälle der Diplokokkus Fraenkel zu gewinnen war; und über-nend damit ist von Charrin et Veillon (1893) bei einer eitrigen tis im Verlauf von Leberabszessen in dem 1 Stunde post mortem rten Eiter der Fraenkel'sche Pneumokokkus in Reinkultur ge- dagegen nach der Sektion (26 Stunden später) in der Bauchhöhle esslich B. coli gefunden worden. Dass in einem Hämorrhoidal- B. coli in Reinkultur auftrat (Muscatello 1891) erscheint leicht ch. Ferner aber ist eine direkte Überwanderung des B. coli aus

dem Darm wohl anzunehmen bei den Erkrankungen der Gallenw
denen dasselbe sehr häufig in Reinkultur zu züchten war. Seit (
et Girode (1890) ist es von vielen Beobachtern bei eitriger Ang
und Cholecystitis gefunden und zwar ebensowohl vom Lebenden,
mortem aus dem Eiter kultiviert worden. Nach Gilbert et
sollen Abnahme der Kontraktilität der Gallengänge, Verminder
Gallenmenge und Gallenstagnation das Eindringen der Mikroorg
vom Darm her ermöglichen; doch lässt sich die Anwesenheit de
in den Gallenwegen auch ohne Eiterung gelegentlich konstatieren
geringere Wirkung dieser Invasion der Gallenblase fast Nauny
den desquamativen Katarrh der letzteren auf, welcher wieder de
zur Gallensteinbildung abgiebt. Die ursächliche Bedeutung des B.
diese eitrigen Prozesse ist durch die experimentellen Erfahrun
Charrin et Roger 1891 u. a.) verbürgt, welche durch Einführ
Bakterien in den Ductus choledochus ohne Abbindung desselbe
Angiocholitis mit Lebernekrosen erzeugten. Leberabszesse dysent
wie angiocholitischen Ursprungs haben mehrfach B. coli ergebe
lässt sich bei ersteren eine nachträgliche Einwanderung desselb
Darm her nicht ausschliessen.

Bei Pneumonie und Pleuritis wurde das B. coli wiederholt g
und eine Erklärung dafür in dem Umstand gesucht, dass nach
et Martin (1893) eine Identität zwischen B. coli und Friedlände
Pneumokokkus besteht, die allerdings durch Ury (1893) nach verglei
Untersuchungen in Abrede gestellt wird. Fälle von Menigitis, Strum
mit B. coli sind als Autoinfektionen vom Darm aus auf dem Blut
gefasst worden.

Die hervorragendste Rolle spielt das B. coli bei den katarrh
und eitrigen Entzündungen der Harnorgane. Seitdem das Bact. s
Clados (1887) und das Bact. pyogenes von Albarran et Hall
durch Krogius (1891) mit ihm identifiziert worden ist, darf da
nach sehr vielfältigen Erfahrungen als der häufigste Erreger der
Pyelitis und Pyelonephritis bezeichnet werden, und auch bei
Prostatitis, Paranephritis und verwandten Affektionen ist es wiede
funden worden. Die reine B. coli-Cystitis des Menschen geht w
nahmslos mit saurer Urinbeschaffenheit einher, und damit stim
Resultate der vielfachen Impfungen sterilisierten Urins ausser
Körpers mit B. coli überein, bei denen keine oder nur spät ei
und geringe ammoniakalische Umwandlung erfolgt. Ammonia
Cystitis des Menschen beruht auf Mischinfektion oder dem relativ
ausschliesslichen Vorhandensein einer anderen Bakterienart, beson
Proteus Hauser oder Staphylokokkus. Danach muss die B. col

uf Ammoniakwirkung, sondern auf direkte Einwirkung der Bazillen
Blasenwand zurückgeführt werden. Für den Infektionsmodus ist
Wichtigkeit, dass B. coli bei ganz gesunden Individuen am Prä-
resp. in der Vulva nicht selten gefunden worden ist (Charrin-
ard 1891), sodass es durch Katheterisieren in die Blase transportiert
, oder bei Retention mit ständigem Harnträufeln den Urin von der
hre aus infizieren kann; doch bleiben zahlreiche Fälle bakterieller
übrig, in welchen keine dieser beiden Ursachen vorliegt und dem-
der Infektionsweg noch dunkel erscheint. Dann kann der Umstand,
rade das B. coli und Proteus, also die gemeinen Darmbakterien als
chlichste Cystitis-Erreger fungieren, den Gedanken nahelegen, dass
ekte Überwanderung derselben aus dem Darm durch das Becken-
webe in die Blase stattfindet, und für diese Annahme ist durch die
ichung von Wreden (1893) eine gewisse Stütze gegeben: durch
ing der Rektumschleimhaut in der Höhe des Blasengrundes und
stata konnte derselbe Cystitis hervorrufen, als deren Erreger sich
mbakterien vor allem B. coli herausstellten. Das B. coli ist nicht
zige Cystitiserreger, sondern in manchen, allerdings viel selteneren
wurden andere Mikroorganismen nachgewiesen, dagegen liessen sich
Abszessen der unkomplizierten ascendierenden Pyelonephritis bisher
Bakterienarten, B. coli — in der überwiegenden Zahl, ca. $^2/_3$ der
- Proteus oder in Reinkultur konstatieren; in anderen Fällen wurden
fektionen mit Proteus, Staphylokokkus etc. gefunden und in diesen
s eine pyämische Allgemeininfektion vor. Doch kann auch, wenn
selten, die reine B. coli-Pyelonephritis zum Ausgangspunkt allge-
Pyämie werden. Häufiger scheint es vorzukommen, dass beim
n entzündlicher Prozesse in den unteren Harnwegen eine eitrige
phritis auf dem Blutweg, eine descendierende Pyelonephritis
ran et Hallé (1888 u. 89) zu stande kommt, eventuell mit einer
erenden zusammen, wie überhaupt die französischen Forscher als
n Ausgang der Harnwege-Entzündung Allgemeininfektion — In-
urineuse — auch ohne Herdbildung in anderen Organen annehmen;
wurde unter solchen Verhältnissen das B. coli zu Lebzeiten der
en aus dem Blute gezüchtet (Gennes et Hartmann 1888 und
ran et Hallé 1889). Für die B. coli-Nephritis ist von M. B. Schmidt
schoff (1893) in anatomischer Beziehung das häufige Vorkommen
webswucherung und Nekrosenbildung betont worden, wobei grosse
ähnliche Herde in der Rinde und den Papillen zu stande kommen
, häufiger aber mikroskopische Nekrosen mit sequestrierender
g auftreten; doch kann auch von vornherein die Eiterung im
grund stehen. Bei Kaninchen ist durch Injektion von Coli-Kulturen

in den abgebundenen Ureter oder in die Blase bei Unterbindung
wiederholt das typische Bild der Pyelonephritis erzeugt worden (
et Hallé 1888. M. B. Schmidt u. Aschoff 1893).

In neuerer Zeit ist die sog. Bakterurie (Roberts 1881, Sc
und Reinhold 1888, Ross 1890), d. i. das Auftreten massenhaf
organismen im Urin ohne weitere Veränderungen desselben im
der Entleerung, auf das B. coli zurückgeführt werden durch
(1892), der dasselbe in seinen 4 Fällen in Reinkultur antraf; der
stets sauer, von milchigem Aussehen und fötidem Geruch; ob die
der Fälle gleichzeitig vorhandenen Fieberattaquen und Indigestio
nungen von der Blaseninfektion oder vom Darm ausgingen, ma
haft sein; für letzteres spricht der Umstand, dass diese Ersc
nach Blasenausspülung schwanden.

Die gasbildende Rolle des B. coli trat in 6 Fällen von Tymp
in denen Gebhard (1893) dasselbe züchtete, in den Vordergrun
falls im Uterus, und zwar in den demselben entnommenen Loch
fiebernden Wöchnerin, fand v. Franqué (1893) 1 mal B. coli
kultur. Bei anderen puerperalen Prozessen und von den Ge
organen ausgehender Peritonitis ist mehrfach B. coli gefunden,
sammen mit anderen Mikroorganismen, besonders Streptokok
allgemeinen aber kann ihm nach den bisherigen Erfahrungen g
die Erkrankungen des Genitaltraktus keine ausgedehntere Ro
schrieben werden.

Wohl aber muss nach neueren Mitteilungen das B. coli zu
dings nicht gewöhnlichen Erregern der Wundinfektionskrankheite
werden. Bei traumatischer Panophthalmitis (Randolf 1893),
ritium (Bernheim 1893), bei Lymphangitis nach Panaritium —
Matratzenmacher beobachtet! — (Fischer u. Levy 1893) wur
schrieben. Vor allem wichtig und imponierender sind die Fälle,
seine gasbildende Wirkung mit der pyogenen sich kombiniert
Bildung von »Gasphlegmonen« oder »septischem Emphysem« führ
1893, v. Dungern 1893); im ersteren Falle war der bestehende
zweifellos der Gasbildung förderlich; im zweiten aber existie
Zuckergehalt.

Bezüglich der Infektionen, die im allgemeinen unter dem
Sepsis verlaufen und auf Invasion des B. coli bezogen werden,
die Mitteilung von Wurtz und Hermann (1891) Beachtung,
beliebigen Cadavern sehr häufig, nämlich in der Hälfte der unt
Fälle, in den drei grossen Unterleibsdrüsen, besonders der Leber, d
aufgefunden werden kann, offenbar infolge einer postmortalen oder
agonalen Einwanderung. Die epidemisch aufgetretenen Fälle W

Krankheit, welche Kamen (1893) beobachtete und auf eine solche eininfektion mit B. coli zurückführt, sind offenbar von diesem Be- frei nach der mikroskopischen Anordnung der Bazillen, welche in pillarsystem verschiedener Organe nach Art der bekannten Kokken- n angesiedelt waren.

urch Experimente von Wurtz et Leudet (1891) mit B. lactis es (= B. coli, s. o.) und Chambrelent et Labrazès 1893) mit an trächtigen Kaninchen und Meerschweinchen ist die Fähigkeit en erwiesen worden, vom Muttertier auf den Fötus überzugehen.

ür diese ausgebreitete pathogene Wirkung des B. coli bringen die n des Jahres 1894 grösstenteils nur Bestätigungen.

ls eine neue Affektion, die durch das B. coli allein bedingt war, ibt Lermoyez (11) einen Fall chronischer, 2 Monate dauernder entzündung, ausgezeichnet durch einen dicken Belag der Oberfläche; aus letzterem als aus der Substanz der exstirpierten Tonsillen wurde in Reinkultur gewonnen, während in früheren Beobachtungen und euerdings von Widal (18) mitgeteilten bei Angina dieser Bazillus ns in Begleitung von anderen Mikroorganismen, besonders Strepto- gefunden war und so nur zweifelhafte ätiologische Bedeutung be- chen konnte. Die Untersuchungen Arnauds (1) über die Ursachen ten Dysenterie in heissen Ländern entdeckten in 60 Fällen der Krank- s B. coli oder eine ihm nahestehende Varietät als Erreger; eine igung findet diese Schlussfolgerung darin, dass das B. coli eine Virulenz besass, als das gewöhnlich im Kot vorhandene, und im- war, bei 5 Hunden nach Einführung per anum eine klinisch wie isch wohl charakterisierte, mit Dickdarmulcerationen einhergehende erie hervorzurufen. Die Erhöhung der Virulenz dieser gewöhnlichen kterien führt Arnaud auf Veränderungen der Schleimhaut, der nensetzung des Schleims und Verminderung der Schleimsekretion wie sie besonders in heissen Gegenden oft beobachtet werden. Es demnach diese bazilläre Dysenterie der Amöben-Dysenterie als eine Form anzureihen sein.

it Rücksicht darauf, dass über die Einwanderung des B. coli in die and und das Bruchwasser bei eingeklemmten Hernien die Meinungen eteilt sind, hat Oker-Blom (12) Experimente unternommen, um lingungen dieses Durchtritts festzustellen: Künstliche Kotstagnation, uung und Inkarzeration des Darms wirken in dieser Hinsicht ver- n, insofern als die venöse Stase allein kein Eindringen der Bazillen Darmwand ermöglicht, wohl aber ebenso bei Kotstauung wie bei ration dieselben zwischen dem Epithel in die Wand einrücken und den Blutgefässen her ins Mesenterium gelangen, während die Serosa

einer Einwanderung in die Peritonealhöhle lange Zeit Widerstand en
setzt; so findet der bei eingeklemmten Brüchen gelegentlich beob
Eintritt einer Allgemeininfektion ohne Bruchsackerkrankung eine Erk

Für den Typhus abdominalis machen Pisenti und Bia
Martinotti (13), welche an der Verschiedenheit des B. coli und T
bazillus festhalten, auf die Bedeutung der durch das Typhusgift alte
Peyer'schen Plaques als Aufnahmestelle des B. coli aufmerksam; eine
sekundäre auf die verschiedensten Organe ausgedehnte Infektion kan
Menschen die Typhuserkrankung wesentlich verschärfen; eine bes
Begünstigung liegt darin, dass nach den Versuchen der Verf. in eine
sterilisierten Typhuskulturen infizierten Organismus die Coli-Bazille
hohe Virulenz erlangen, ebenso wie bei Züchtung derselben ausserh
Körpers in einer solchen Kultur.

Die mitgeteilten Fälle von Angiocholitis wiederholen im wesen
die bekannten Verhältnisse: unter den drei Beobachtungen von G
und Dominici (7) mag besonders diejenige hervorgehoben sein, in
schon intra vitam in dem durch Punktion der Lebergegend gewo
Blut B. coli in Reinkultur gefunden wurde, ebenso wie aus dem
der exstirpierten Gallenblase, der aus Galle mit nur wenigen Eiterflö
bestand. Dmochowski und Janowski (4) verfolgten bei ihre
Fällen die Bazillen in mikroskopischen Schnitten innerhalb des
gewebes bis in die feinsten Gallengänge, welche sich im Zustand
Entzündung befanden und an welche sich Leberabscesse angesc
hatten teils durch kontinuierliches Fortkriechen der Eiterung, teils d
dass die Bazillen, wahrscheinlich von eitererfüllten Gallengangska
aus, in die Blutkapillaren eingedrungen waren. Im Gegensatz zu fr
Experimentatoren waren Dmochowski und Janowski nicht im
bei Tieren durch Einspritzung der Reinkulturen in den Ductus chole
von dessen Duodenalmündung her ohne Unterbindung Veränderung
vorzurufen, obwohl sich die Kulturen bei Injektionen in andere
und Gewebe als pyogen erwiesen.

Eine neue Beobachtung von Gasphlegmone, welche Bunge (
teilt, betrifft einen Tabiker, bei dem im Anschluss an einen De
am Kreuzbein über den ganzen Rücken zunächst starke entzündli
filtration sich entwickelte; vom 5. Tage an liess dieselbe Knistern
und am 7. Tage führte sie zum Tod. Der Urin war zuckerfre
eitrige Infiltration und die Gasentwicklung sassen nur in Haut un
kutis. Bunge züchtete aus dem Eiter Streptokokken und Staphylo
Proteus und B. coli; das letztere war schon in gewöhnlichem Ag
Gelatine zu reichlicher Gasbildung disponiert, noch mehr nach Zusa
Traubenzucker. Wohl mit Recht bezeichnet es Bunge als den

ganismus, auf welchen die Gasentwicklung zurückzuführen ist,
ıeinlich durch Sekundärinfektion der ursprünglichen Kokken-Phleg-
on dem After aus. War das B. coli auch stark virulent, so konnte
doch ebensowenig wie frühere Autoren (s. o.) nach subkutanen
raperitonealen Injektionen von Reinkulturen des B. coli allein oder
ptokokkus zugleich beim Tier Gasbildung erzielen, auch dann nicht,
ei den Tieren ein Phoridzin-Diabetes hervorgerufen worden war.
einem traumatischen Panaritium fand Brunner (2) B. coli und
occus pyogenes und führt gerade auf die Anwesenheit des ersteren
entümliche Beschaffenheit der Wunde, die Nekrose ihrer Ränder
ı penetrierenden Geruch zurück. Sind auch solche Fälle von Wund-
n mit B. coli offenbar auf ein Eindringen desselben von der Körper-
he her aufzufassen, so mag es doch zweifelhaft erscheinen, ob die
ıtung Henkes (8), welche die Ubiquität des B. coli und damit die
heinlichkeit dieses Infektionsmodus darthun soll, diesen Zweck er-
Ienke züchtete aus einem mit Empyemeiter getränkten Verband,
ıt steril aufbewahrt war, ein höchst pathogenes und stark gasbilden-
coli und nimmt an, dass dasselbe von aussen nachträglich in die
lstücke gelangt ist. Doch bleibt es unbewiesen, dass das Empyem
icht schon vorher die Bazillen enthalten hat.
e zahlreichsten neuen Mitteilungen über das B. coli beschäftigen
t seinem Auftreten in dem uropoetischen System. Für die Genese
ch dasselbe veranlassten Cystitis ist diejenige Escherichs (6) von
ıng, der das Leiden bei sieben Mädchen im Alter von $^1/_2$—9 Jahren
tete. Da bei einigen derselben leichte Vulvitis bestand und 2 mal
htung des B. coli aus dem Scheidensekret gelang, liegt gewiss die
ıe nahe, dass dasselbe von der Vulva in die Harnröhre und Harn-
ngewandert war. Um die ältere Annahme, dass in gewissen »krypto-
hen« Fällen bakterieller Cystitis die Infektion der Blase spontan
rm aus bei Kotstauung erfolgen kann, experimentell zu stützen,
Posner und Lewin (14 und 15) bei Kaninchen unblutigen Ver-
des Darms oberhalb des Afters und gleichzeitige Unterbindung der
vor. Der Erfolg war das Auftreten des B. coli in der Blase und
nd Entwicklung einer Cystitis; doch scheint diese Infektion nicht
irekte Überwanderung vom Darm auf die Blasenwand zu geschehen,
vermittels des Blutkreislaufs; denn wurde unter den gleichen Ver-
en Prodigiosus in den Darm injiziert, so fand sich derselbe ausser
ı und Nieren auch im Blut und in der Galle wieder. Für dle Be-
des B. coli als häufigsten Erregers der Pyelonephritis liefern die
chungen von Savor (16) und v. Wunschheim (20) neue Belege.
rsterer fand dasselbe unter 17 Fällen ascendierender Nierenentzün-

dung 10 mal rein, 3 mal mit Proteus Hauser zusammen; Letzterer
16 Fällen 11 mal. Auffallend ist es, dass in v. Wunschheims ü
5 Fällen die gewöhnlichen Eiterkokken getroffen wurden, 4 mal Sta
coccus pyogenes, 1 mal Streptococcus pyogenes; gegenüber diesen K
Pyelonephritiden trat in den durch B. coli hervorgerufenen eine g
Eigenart zu Tage; denn von jenen 5 Fällen gingen 4 mit Pyämie
— nach der mikroskopischen Untersuchung infolge des Eindringen
Kokken in die Lymphgefässe der Niere —, die v. Wunschhei
konsekutiv hält, von den 11 Fällen mit B. coli kein einziger; und in
logischer Beziehung bestätigt v. Wunschheim für letztere Fäl
regelmässige Auftreten von Wucherung der lokalen, epithelialen und
gewebigen Gewebselemente neben der entzündlichen Infiltration, w
er bei den Kokken-Entzündungen ausschliesslich die letztere, welche
zu eitriger Schmelzung führte, konstatierte. Mit Rücksicht auf Po
Auffassung der »kryptogenetischen« Cystitis in Fällen, wo nie ein K
eingeführt wurde, ist es bemerkenswert, dass Savor 8 mal unter 20
suchten gesunden Männern und 10 Frauen das B. coli in der Har
fand, wohin es offenbar aus dem Präputialsack resp. der Vulva ein
dert war; die Möglichkeit einer spontanen Infektion von aussen her g
dadurch wieder an Wahrscheinlichkeit, obwohl Savor für gewisse
auch ein Überwandern vom Darm durch das periproktale Gewebe
lässt. Sittmann und Barlows (18) Fall, der dritte bekannte
Art, bietet einen neuen Beweis dafür, dass das bei Individuen mit ba
Cystopyelonephritis in verschiedenen Organen aufzufindende B. coli
eine vitale Invasion dahin gelangt und wohl als Ursache des »Ur
fiebers« aufzufassen ist. Sie konnten bei einem mit Cystitis und
dierender Pyelonephritis behafteten Mann, der alle Zeichen der
darbot, aber ausser verruköser Endokarditis keine Herderkrank
11 Stunden ante mortem aus dem der V. mediana entnommenen Bl
B. coli reinzüchten, ebenso wie aus dem Urin.

Bezüglich der Bedingungen für die Gasbildung bei Pneumaturie
B. coli führen die beiden Mitteilungen von Schnitzler (12) und He
einen Schritt weiter. Schnitzler konnte mit einem auf Kulture
bildenden B. coli nach Injektion in die Blase und Urethraunterb
Gasentwicklung im Urin erzeugen, aber nur, nachdem die Tiere mi
ridzin diabetisch gemacht waren. Bei einem Falle von Pneumatur
bei einer gesunden Frau zusammen mit Cystitis spontan entstande
fand Schnitzler im sauren Urin in Reinkultur einen Bazillus,
als der Gattung des B. coli angehörig und zwar die Varietät B. lact
genes darstellend bezeichnet. Bei Tieren rief auch dieser Bazill
nach künstlicher Erzeugung von Diabetes Pneumaturie hervor; aus

rpers trat ebenfalls im zuckerfreien Urin keine Gasbildung auf, wohl
ann, wenn Blut zugesetzt wurde. Dieser letztere Befund deckt sich
n Schlüssen, die Heyse aus seinen Beobachtungen zieht: Bei einer
mit Myelitis und Blasenlähmung entstand nach Katheterismus eine
und ein Tag nach dem Eintreten der alkalischen Reaktion und
hagischen Beschaffenheit des Urins Pneumaturie; und zwar liess
i der Sektion nachweisen, dass das Gas in den gesamten Harnwegen,
becken, Ureteren und Blase angesammelt war. Der Urin war dauernd
frei. Von drei Mikroorganismen, dem verflüssigenden Micrococcus
einem nicht verflüssigenden Kokkus und einem Bazillus, muss offen-
letztere als das gasbildende Element angesprochen werden; Heyse
ihn für B. lactis aerogenes, doch möchte Ref. ihn mit dem B. coli
zieren, da die von Heyse geltend gemachten Unterscheidungsmerk-
icht durchgreifend erscheinen. Die Quelle dieses Bazillus war offenbar
n reiner Milchnahrung stammende Kot; auch in dem schaumigen
der Vagina konnte Heyse den Bazillus nachweisen. Die Versuche,
er die gasbildende Fähigkeit desselben ausserhalb des Körpers an-
vurden, ergaben, dass dieselbe in den gewöhnlichen Kulturmedien
ckerzusatz reichlich zu Tage tritt, jedoch auch in zuckerfreien nicht
in eiweiss- und peptonhaltigem Urin entstand kein Gas, wohl aber
kerhaltigen und ferner in solchem Urin, der mit Fleischextrakt ver-
nd durch Hefegährung zuckerfrei gemacht war, und zwar konnte
s als $CO_2$ und H bestimmt werden. Die Reaktion des Urins kam
Gasentwicklung nicht in Betracht. Mit Rücksicht auf diese Er-
gen glaubt Heyse, dass bei seiner Pat. der Blutgehalt des Urins
sschlaggebende Moment für die Gasbildung war; eine Stütze dieser
uung kann darin erblickt werden, dass bei Injektion von Reinkul-
in die verschiedenen Körperhöhlen und Gewebe, die Lymphe und
halt der serösen Höhlen einen günstigen Boden dafür abgaben und
raraum und Kniegelenk beim Kaninchen, wie im Lymphsacke des
es Eiterung und Gasentwicklung erfolgte.

ür die Lehre von der Bakteriurie bringt Krogius (10) erweiternde
e durch Mitteilung von acht einschlägigen Fällen. Es bestanden
were Zeichen von Allgemeininfektion, aber keine Blasensymptome,
in war stets sauer, leicht opak, fötid riechend, eiweissfrei, und ent-
ikroskopisch neben wenig Eiter eine enorme Menge von Bazillen,
3. coli und dies oft in Reinkultur. Die auffallende Thatsache, dass
m keine Cystitis vorhanden war, lässt sich wohl aus dem Fehlen
tention als unterstützenden Momentes erklären.

---

10.

# Spaltpilze bei Pneumonie.

Von

**Ivan Honl**, Prag.

---

## Litteratur.

1. Lucatello, Un caso di pneumonite traumatica. Ref.: Centralbl. f. Bakt
Bd. VIII, 1890, S. 239.
2. Jürgensen, v. Ziemssens Handbuch d. spec. Pathologie, Bd. V, 1.
3. Klebs, Archiv f. experim. Pathologie, Bd. IV.
4. Eberth, Nachweis ellipsoider Kokken in Lungen-, Pleura- und Meningeal-
eines Falles von Pneumonie mit Meningitis. Deutsches Archiv f. klin. Medici
5. Koch, Mittheilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. I. Berlin 1881
6. Friedlaender, Über die Schizomyceten bei der acuten fibrinösen Pneumonie.
Archiv, Bd. 87, 1882.
Die Micrococcen der Pneumonie. Fortschritte d. Med. 1883.
7. Günther, Deutsche med. Wochenschr. 1882. Verhandl. d. Vereins f. innei
1882.
8. Leyden. Ibid.
9. Fraenkel, A., Verhandl. d. 3. Congresses f. innere Medicin 1884. Zeitsch
Medicin, Bd. 10 u. 11.
10. Pipping, Fortschr. d. Medicin 1886, 15. Mai.
11. Weichselbaum, a) Über die Ätiologie der acuten Lungen- und Rippenfellentz
Wiener med. Jahrb. 1886.
b) Über eine von einer Otitis media suppurativa ausgehende und durc
pneumoniae (Friedlaender) bedingte Allgemeininfektion. Monatschr. f. Ohrei
1888, No. 8 u. 9.
12. Chrostowski u. Jakowski, Die epidemische croupöse Pneumonie und die
der bakteriologischen Untersuchungen in einer Endemie in Warschau. Nach eine
im Centralbl. f. Bakteriol., Bd. VIII, No. 8, 1890, S. 239.
13. Netter, Etude bactériologique de la bronchopneumonie chez l'adulte et che
Archives de méd. expér. et d'anat. path. 1892.

Banti, G., Über die Ätiologie der acuten Pneumonie. Ref. im Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie, Bd. II, 1890, S. 106.
L. c.
Netter, Du microbe de Friedlaender dans la salive. Société de Biologie 1887.
Thost, Pneumoniekokken in der Nase. Deutsche med. Wochenschr. 1886.
Besser, Zieglers Beiträge, Bd. VI, No. 4, 1889.
Emmerich, Pneumoniecoccen in der Zwischendeckenfüllung. Archiv f. Hygiene 1884.
Jakowski, L. c.
Pawlowsky, Über das Vorhandensein von Pneumoniekokken in der Luft. Berliner klin. Wochenschrift 1885.
Uffelmann, Friedlaenders Pneumoniebacillus, gefunden in der Luft eines Kellerraum. Berliner klin. Wochenschr. 1887.
Mori, Die pathogenen Bakterien im Canalwasser. Zeitschr. f. Hygiene 1888, Bd. IV.
Pasteur, Note sur une maladie nouvelle provoquée par la salive. Bullet. de l'Acad. de méd. 1881,
Sternberg, Der Mikrococcus der Sputumseptikämie. Deutsche med. Wochenschr. 1887, No. 44.
Talamon, Note sur le coccus lancéolé de la pneumonie lobaire fibrineux. Progrès méd. 1883, No. 51.
Salvioli, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1883, No. 41.
Fraenkel, A., a) Bakteriologische Mitteilungen. Verhandl. d. III. Congresses f. innere Medicin, S. 17.
b) Über einen Bakterienbefund bei Meningitis cerebrospinalis, nebst Bemerkungen über die Pneumoniemicrococcen. Deutsche med. Wochenschr., No. 13, 1886.
c) Weitere Beiträge zur Lehre von den Micrococcen der gemeinen fibrinösen Pneumonie. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. XI, Heft 5 u. 6.
Weichselbaum, Über die Ätiologie der acuten Lungen- und Rippenfellentzündungen. Wiener med. Jahrb. 1886.
Foà und Bordoni-Uffreduzzi, Über Bakterienbefunde bei Meningitis cerebrospinalis und die Beziehungen derselben zur Pneumonie. Deutsche med. Wochenschr. 1886, No. 15 u. 33.
Fatichi, Le Sperimentale. 1886. (Baumgartens Mykologie.)
Netter, Comptes rendus. Paris 1887, 4 Nov. — Archiv de Physiol. norm. et pathol. 1886. (Ref. im Centralbl. f. Bakteriol. etc., Bd. VI etc.)
Gamaleïa, Sur l'etiologie de la pneumonie fibrineuse chez l'homme. Annales de l'instut Pasteur, T. II, No. 8, 1889.
Klemperer, Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 34 u. 35.
Nikiforoff, Über einen dem Pneumoniecoccus sehr ähnlichen Mikroorganismus. Zeitschrift f. Hygiene, Bd. VIII, 189. Heft II.
Kruse u. Pansini, Untersuchungen über den Diplococcus pneumoniae und verwandte Streptokokken. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XI, S. 279—380.
Kostjurin, Über einen während der Influenza-Epidemie in Charkow beobachteten Pneumococcus. Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkunde, Bd. XI, 1892, S. 471.
Bonome, Pleuro-Pericarditis und Cerebro-Spinal-Meningitis serofibrinosa. Centralbl. f. Bakteriol. und Paratitenkunde, Bd. IV, No. 11.
Pansini, Bakteriologische Studien über den Auswurf. Virchows Archiv, Bd. 122, 1890.
Finkler, D., Die akuten Lungenentzündungen als Infektionskrankheiten. Ref. im Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkunde, B. XI, 1892.

41. Foà u. Bordoni-Uffreduzzi, Nach Baumgartens Mykologie.
42. Fraenkel, A., Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. X, Heft 5 u. 6.
43. Baumgarten, Lehrbuch der pathologischen Mykologie.
44. Neumann, Berliner klin. Wochenschr. 1886.
45. Fraenkel, E., u. Simmonds, Die ätiologische Bedeutung des Typhusbacillus. burg 1886.
46. Chantemesse et Widal, Archives de Physiologie normale et pathologique 18
47. Karlinski, J., Zur Frage über die Entstehung der typhösen Pneumonie. Forts Medicin, Bd. VII, No. 18.
48. Arustamoff, Zur Frage über die Entstehung der typhösen Pneumonie. Centr Bakteriol. u. Parasitenkunde, Bd. VI u. VII, 1889, 1890.
49. Klebs, Weiteres über Influenza. Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 14.
50. Albu, Zur Kenntnis der Influenzapneumonien. Deutsche med. Wochenschr. 1894,
51. Weichselbaum, Bakteriologische und pathologisch-anatomische Untersuchunge Influenza und ihre Komplikationen. Wiener klin. Wochenschr. 1890, No. 6—10.
52. Prior, Bakteriologische Untersuchungen über die Influenza und ihre Komplika Münchener med. Wochenschr. 1890, No. 13—15.
53. Levy, E., Bakteriologische Befunde bei Influenza. Berliner klin Wochenschr. 1890,
54. Pescarolo, Bakteriologische Untersuchungen über Pneumonie infolge von Inf (Ital.) (Ref.: Centralbl. f. allgem. Pathol. u. pathol. Anatomie, Bd. II, 1891, S.
55. Kruse, Pansini u. Pasquale, Influenzastudien. Centralbl. f. Bakteriol. u. Par kunde, Bd. VII, 1890, No. 21.
56. Prudden, Ref. im Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkunde, Bd. VIII, No. 8,
57. Cerych, Influenza. Časopis českých lékaru, Prag 1890, No. 10, 11, 12.
58. Leyden, E., Zur Pathologie der Influenza. Berliner klin. Wochenschr. 1890,
59. Jaccoud, Sur la grippe. La Semaine méd. 1890, No. 7.
60. Ribbert, Anatomische und bakteriologische Beobachtungen über Influenza. De med. Wochenschr. 1890, No. 4.
61. Finkler, Influenzapneumonie. Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 5.
62. Weichselbaum, Beitrag zur Ätiologie und pathologischen Anatomie der Inf Wiener klin. Wochenschr. 1892, No. 32, 33.
63. Wassermann, Über differentielle Diagnostik von entzündlichen Lungenaffek Deutsche med. Wochenschr. 1893, No. 47.
64. Bäumler, Die Influenzaepidemie 1893/94 in Freiburg. Münchener med. Woch 1894, No. 9.
65. Gaucher, Sur la Grippe. La Semaine méd. 1890, No. 12.
66. Prudden und Northrup, Ref. im Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkunde, B 1890, S. 253.
67. Queisner, Zur Biologie und pathologischen Anatomie der Kinderpneumonie. Ja Kinderheilk., Bd. XXX, 1890.
68. Strelitz, Zur Kenntnis der im Verlaufe der Diphtherieen auftretenden Pneum Archiv f. Kinderheilk., Bd. XIII, 1891.
69. Mosny, Monographie. Paris. (Ref. im Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasiten Bd. XIII, 1893, S. 614.)
70. Flexner, Ref. im Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkunde, Bd. XIX, 1893, S.
71. Kutscher, Der Nachweis der Diphtheriebacillen in den Lungen mehrerer an Dip verstorbener Kinder durch gefärbte Schnittpräparate. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. X
72. Thomayer, Pathologie a therapie nemocí vnitrních (Prag 1893), Heft I, S. 55.

'obeitz, Die Morbillen. Archiv f. Kinderheilk., Bd. VIII, 1887, Heft 5.
;uarnieri, Streptokokkus bei Bronchopneumonia morbillosa. (Ref. im Centralbl. f. lakteriol. u. Parasitenkunde, Bd. III, 1888. S. 205.)
:ef. im Lehrbuch des Prof. Hlava-Obrzut (Pathologická anatomie a bakteriologie 'rag).
larie Raskin, Klinisch-experimentelle Untersuchungen über Sekundärinfektion bei charlach. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. V, No. 13, 14.
semetschenko, Zur Frage der Keuchhustenbakterie. (Ref. im Centralbl. f. Bakteriol. . Parasitenkunde, Bd. IV, 1888, S. 300.)
laushalter, Ref. im Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkunde, Bd. IX, 1891, S. 382.
losny, Sur un cas de bronchopneumonie érysipélateuse sans érysipéle externe. La emaine méd. 1890, No. 7.
ucatello, Ref. im Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkunde, Bd. VIII, 1890, S. 239.
'avel und Quervain, Hämorrhagische Streptokokken-Bakteriämie nach Nabelinfek-ion. Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkunde, Bd. XII, 17, S. 577.
labes und Stoicescu, Über gewisse Formen von kroupöser Pneumonie infolge von Vundinfektionskrankheiten. Bakteriologisches vom X. internat. med. Kongress zu Berlin 890.
ens Schou, Fortschritte der Medicin 1885, No. 15.
leumann, Zur Kenntnis des Bacillus pneumonicus-agilis (Schou). Zeitschr. f. klin. ledicin. Bd. XII, Heft I, 1887, S 73.
lein, Ein Beitrag zur Ätiologie der kroupösen Pneumonie. Centralbl. f. Bakteriol. u. 'arasitenkunde, Bd. V, No. 19, S. 625.
losler, Über ansteckende Formen von Lungenentzündung. Deutsche med. Wochenschr. 889, No. 13, 14.
3abes, Eisenberg-Diagnostik 283.
ubarsch. Ein Fall von septischer Pneumonie beim Neugeborenen, verursacht durch len Bacillus enteritidis (Gaertner) (unter teilweiser Mitarbeiterschaft von Dr. Tsutsui aus 'okio). Virchows Archiv, Bd. CXXIII, S. 70.
3unzel-Federn. Archiv f. Hygiene, Bd. XXIX. 1893. 3.
larchand, Über einen noch nicht näher bekannten Kapselbazillus. Ref. im Centralbl. . Bakteriol. u. Parasitenkunde, Bd. XV, 1894, S. 428.
lfieri, Ref. Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkunde, Bd. XVI, 1894, S. 36.
'ischer und Levy, Zwei Fälle von incarcerierter gangränöser Hernie mit kompli-ierender Bronchopneumonie. Bakteriologische Untersuchung. (Ref. im Centralbl. f. 3akteriol. u. Parasitenkunde, Bd. XII, 1892. S. 478.)
rribat, Des associations microbiennes de la tuberculose. (Ref. im Centralbl. f. 3akteriol. u. Parasitenkunde, Bd. XV, 1894, S. 490.)
)rtner, Die Lungentuberkulose als Mischinfektion. Wien 1893.
'alk, Über die exsudativen Vorgänge bei der Tuberkelbildung. (Aus dem pathol. nstitut der Universität Rostock.) Virchows Archiv, Bd. 139, Heft 2, S. 319.
'ränkel, A., und Troje, Über die pneumonische Form der acuten Lungentuberkulose. leitschr. f. klin. Med. 1894.
'erray, Centralbl. f. Bakteriol. u. Parasitenkunde. Referat. II. Bd. 1887, S. 557.


Die entzündlichen Krankheitsprozesse der Lungen hat man nach ischen oder pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten zu beurteilen dieselben voneinander zu trennen versucht. Es gelingt zwar in

diesem Momente die Differenzierung zwischen der krupösen Pneu
und der lobulären, was aber die Details anbelangt, so muss hervorge
werden, dass nur die Ätiologie einzig sichere Unterscheidungsmitt
währt. Denn die zwischen der kroupösen und der Bronchopneumoni
handenen scharf ausgeprägten Unterschiede sind auf die Verschied
der bezüglichen Krankheitserreger zurückzuführen.

Die akute kroupöse Lungenentzündung wird heutzutage mit
allgemein als eine bestimmte Infektionskrankheit betrachtet, es wir
auch ebenso richtig, jedoch nicht übereinstimmend, zugegeben, dass e
bei der kroupösen und Bronchopneumonie nicht um einheitliche Vor
handelt, dass weiter der Kausalkonnex der beiden genannten Affektio
allen Fällen nicht auf einem und demselben Agens beruht, und da
nicht den Unterschied zwischen beiden Formen in jedem Falle i
Quantität der Infektionserreger zu suchen haben! Dass die genuine kro
Pneumonie ein primärer Prozess ist, dies ist unbestritten; von der Br
pneumonie hat man aber gedacht, dass sie sich nahezu ausschliessli
eine sekundäre darstellt, eine an andere Infektionskrankheiten (Ty
Scarlatina, Diphtheria, Variola etc.) sich anschliessende Affektion is
deren Erreger in der weitaus grössten Mehrzahl der Fälle der Strepto
pyogenes angesehen wurde. Dies ist aber nicht richtig. Eine g
Revision der hierüber gemachten Angaben ergibt weiter, dass die
bezüglichen Untersuchungsresultate nicht ganz einwandsfrei sind,
den meisten Fällen zur Züchtung der Mikroben nicht den Beding
Folge geleistet wurde, unter denen sich die letzteren am besten entw
konnten. Auch ist in den meisten Fällen die Tierimpfung,
am sichersten das eventuelle Vorhandensein von dem gewöhnliche
reger der Pneumonie des Micrococcus pneumoniae hätte ergeben k
unterlassen worden. Es muss zugegeben werden, dass man eine lo
Pneumonie ohne vorhergegangene anderweitige Infektion zu sehe
kommt, deren Erreger doch derselbe ist wie der kroupösen Pneumon
wir also nur von quantitativen Unterschieden sprechen müssen.
aber die genuine kroupöse Pneumonie bakteriologisch keine Einhei
stellt, so müssen wir von dem ätiologischen Standpunkte auch die Br
pneumonie differenzieren und berücksichtigen, dass es eine primäre lo
Pneumonie und eine sekundäre gibt. Die einzelnen Krankheits
pflegen nach der Art des Krankheitserregers von einander abzuwe
Wie wir später anführen werden, ist es sicher, dass Tuberkelba
Friedlaender'sche Bazillen, Pfeiffer'sche Influenzabazillen, St
lokokken und Streptokokken etc. entzündliche Vorgänge in der
hervorrufen können und diese ätiologischen Verschiedenheiten sind
klinisch und anatomisch in der grössten Anzahl erkennbar.

Wie die kroupöse genuine Pneumonie, entsteht auch die primäre
chopneumonie durch Inhalation der heutzutage als Infektionsagens
Pneumonie sicher gestellten Mikroben (Micrococcus und Bacillus
imoniae). Wie bei der kroupösen Pneumonie, so auch meistenteils bei
obulären, gelangen die Mikroorganismen in die engen Bronchiolen, von
ie einerseits durch die Wände derselben in die angrenzenden Alveolen,
rseits in Alveolar- und Infundibular-Gänge gelangen (Ribbert). Bei
sekundären Bronchopneumonie kann das Infektionsmikrobion mit der
ıph- und Blutbahn eingeschleppt werden (Typhus, septische Pneu-
e, Malleus etc.), oder auch aus der Luft auf demselbe Wege wie bei
kroupösen Pneumonie, oder per continuitatem aus dem Pharynx oder
hea in die Lungen gelangen. (Diphtherie, Influenza, Typhus [?] etc.)
Es wird mit Recht bei genuiner Pneumonie darauf hingewiesen, dass
Zustandekommen von Gelegenheitsursachen, vor allem Erkältung,
r Kontusion unzweifelhaft eine bedeutsame Rolle spielen. In diesem
ente sollen erwähnt werden die Arbeiten von Litten, Lucatello,
r Koch, Grassel, Petit, Weichselbaum und andere. Im
von Lucatello (1) entstand nach einer schweren Kontusion der
ltern eine Lungenentzündung in 10 Stunden. In dem Lungensaft,
lurch Punktion gewonnen wurde, war der Diplococcus pneumoniae in
kultur. Dadurch wird die Pathogenese der Pneumonie viel verständ-
r, da ja die verursachenden Mikroorganismen zeitweise bereits in den
irationswegen ganz gesunder Menschen angetroffen werden.

## Kroupöse Pneumonie.

Auf Grund der Argumentierung Jürgensens (2) wurde der oben-
nnten Affektion der Charakter einer typischen Infektionskrankheit
kannt. Die ersten Bakterienbefunde bei der Pneumonie wurden von
bs (3) im Jahre 1875 erhoben. Er machte aufmerksam auf das reich-
Vorkommen von »Monadinen« im Bronchialsekrete von Pneumonikern
hatte auch über gelungene Übertragungsversuche mit Kulturen aus
en Sekreten auf Kaninchen berichtet. Wie Baumgarten hervor-
waren Klebs's Ermittelungen jedoch nicht abschliessend und auch
einwandsfrei genug, um als befriedigende Lösung der bald nachher
meiner aufgeworfenen Frage nach den spezifischen Pneumoniebakterien
sehen werden zu können. Es kann aber trotzdem keinem Zweifel
liegen, dass Klebs in seinen »Pneumonie-Monadinen« auch die
moniekokken der späteren Autoren vor sich gehabt hat. Dann folgten
Publikationen von Eberth (4) und Koch (5). Der erstere von den
nnten berichtete über das Vorhandensein ellipsoider, kokkenähnlicher
organismen in der Lunge von einem Falle krupöser Pneumonie, so

wie in dem meningitischen Exsudate. Im Jahre 1881 hat Koch
solche Gebilde im Blute in einem Falle von kroupöser Pneumonie g
und Bakterien in den Schnitten der Lunge und der Nieren aus dem
einer Pneumonie nach Rekurrens photographisch fixiert. Hieraut
C. Friedlaender (6). Er wies in einer Reihe von typischen
kroupöser Pneumonie in Schnitten des erkrankten Lungengewebes und
nur in den pneumonischen Exsudaten, sondern auch in Lymphbahn
interstitiellen Gewebes, sowie in der entzündeten Pleura konstant K
nach. Günther (7) und Leyden (8) fanden dann dieselben
organismen in dem mit der Prawaz'schen Spritze intra vitam entnom
Lungensafte eines Pneumonikers. Diese kurzen historischen Bemerk
mögen hier genügen. Es war also bis jetzt sicher gestellt, dass w
Infektionsagens der Pneumonie in der Bakterienwelt zu suchen haben;
jedoch hat man gefunden, dass dieses Agens nicht ein einheitlich
sondern vielmehr, dass die Pneumonie von einigen ganz verschie
Mikroorganismen, die früher jedenfalls miteinander verwechselt w
hervorgerufen werden kann. Die weiteren historischen Daten werd
einzelnen Pneumoniegruppen später erwähnt, und somit gelangen w
Klassifizierung der kroupösen Pneumonie der Ätiologie nach.

Nach dem heutigen Sachverhalte haben wir zwei Kategorieen
kroupöser Pneumonie zu unterscheiden.

I. Die kroupöse Pneumonie, welche durch den Pneumobazillus
laender hervorgerufen wird:

*Pneumonia pneumobacillosa.*

Friedlaender (6) war der erste, dem es gemeinschaftlic
Frobenius gelungen ist, aus der pneumonischen Lunge Bakterien in
kulturen zu isolieren und durch Übertragung der gezüchteten Mi
bei Mäusen, Meerschweinchen und Hunden eine Pleuritis und Pneu
zu erzeugen. Die Frage nach den spezifischen Pneumoniebakterien
so gelöst und Friedlaenders Angaben wurden von mancher Se
stätigt. Es erschienen aber auch Publikationen, die auf einige Ab
ungen aufmerksam machten und auch solche, die Friedlaende
funde bezweifelten, was uns ja heute, nachdem wir einige dem F
laender'schen Bazillus sehr ähnliche Bakterien kennen, ganz erk
erscheint. Freilich beging Friedlaender einen Fehler. In seinem K
verfahren bediente er sich der Vorteile, welche die von Koch eingef
festen Nährböden bieten, nur halb. Er hat nämlich in seinen K
versuchen keine Platten[1]) angelegt und so keine Rücksicht darauf geno

[1]) Anm. des Herausgebers. Zur Zeit der Untersuchungen und Publi
C. Friedlaenders war die Methode der Plattenkultur von Koch noch nicht pu
ja vielleicht noch gar nicht erfunden. Lubars

etwa verschiedene Bakterienarten in dem zu untersuchenden Materiale
ıanden sein könnten. Er erhielt auf diese Weise aus der kranken
ge Kulturen eines Organismus, den er mit dem Namen: Pneumonie-
rokokkus belegte, der aber, wie es sich später mit den vervollkommneten
en gezeigt hat, kein Kokkus ist und deshalb später von Weichsel-
m seiner Form nach als Bacillus pneumoniae bezeichnet wurde.
Die ätiologische Wichtigkeit dieses Mikroorganismus wird von einigen
ıren bei Pneumonie in Zweifel gebracht, und dies geschieht einmal
lem Grunde, weil Friedlaender, wie oben erwähnt, bei seinen Unter-
ungen nur direktes Kulturverfahren vollzogen hat, und somit immer
Anfechtung möglich ist, dass es sich in jenen Fällen noch um
re Bakterien gehandelt haben könnte, dass weiter auch später dieser
lus manchesmal mit anderen Mikroorganismen in der affizierten Lunge
troffen worden ist (— was ja auch bei dem später zu erwähnendem
ımokokkus der Fall sein kann, da ja doch im Verlaufe der Krankheit
hiedene Bakterien in eine pneumonisch belastete Lunge aus dem
ʒenbelage, aus der Luft etc. einlangen können —) und endlich, dass
r Organismus faktisch bei Pneumonie selten ist.
Mit grösster Entschiedenheit trat gegen die ätiologische Bedeutung
s Bazillus Fraenkel (9) ein, welcher basierend auf seine Unter-
ungen, in denen es ihm niemals gelungen ist den Friedlaender'-
ı Pneumobazillus, sei es in hepatisierten Lungen oder im Auswurfe
h Kultur nachzuweisen, den einheitlichen Charakter des Pneumonie-
aufs strengste schützen wollte. Als eine indirekte Bestätigung dieser
cht sieht Fraenkel auch die Untersuchungen von Pipping (10) an,
ıer den Friedlaender'schen Bazillus einigemale nur bei Broncho-
monie finden konnte. Nach Fraenkels Anschauungen widerspreche
allen sonstigen Erfahrungen, dass zwei so verschiedene (?) Affektionen,
obäre und lobuläre Pneumonie, durch einen und denselben Krankheits-
ger verursacht werden sollen. So wären die Befunde Pippings ein
r Beweis (nach Fraenkel!), dass der Friedlaender'sche Pneumo-
lus in keinem ätiologischen Zusammenhange mit der kroupösen
ımonie stehen könne! Diese Konklusion ist aber ganz unrichtig und
chselbaum hebt mit vollem Recht hervor, dass der Fraenkel'sche
ococcus pneumoniae doch auch und zwar ebenfalls allein bei akuter
chopneumonie nicht selten aufgefunden wird; wäre daher das Raisonne-
Fraenkels richtig, so müsste auch sein (Fraenkels) Kokkus
ören als Erreger der kroupösen Pneumonie zu fungieren. Wir müssen
anerkennen, dass dieser Friedlaender'sche Bazillus wirklich nur
ı bei der Pneumonie, besonders bei der kroupösen Form vorkommt,
also seine Häufigkeit bedeutend geringer ist als man nach Fried-

laenders früheren Mitteilungen annehmen zu müssen glaubte, jedo
können sowohl den litterarischen Notizen, als unseren eigenen Erfahr
nach als sicher behaupten, dass erstens der genannte Organismus
mehreremale bei kroupöser Pneumonie in einwandsfreier Weise und
nachgewiesen worden ist, und dass zweitens es jedem Obduzenten,
keinem Falle von Pneumonie die bakteriologische Untersuchung un
Tierexperment vorzunehmen versäumt, gelingen muss, hie und da
sächlich bei spontanen Fällen von krupöser Pneumonie den Pneumob
Friedlaenderi als einen sicheren Erreger der genannten Affektio
diagnostizieren, und zwar hier entweder allein oder mit anderen
organismen zusammen.

Wir können beiläufig annehmen, dass der Pneumobacillus
laenderi in 8—10 % von Fällen bei Pneumonie vorkommt, währen
übrige Prozentanzahl den anderen später erwähnten Pneumonieerr
zukommt. Dies steht in vollem Einklange mit den Erfahrungen Weic
baums, des in dieser Hinsicht sehr kompetenten Autors. Weichsel
(11a) fand nämlich in 83 kulturell untersuchten Fällen von Pneu
den Pneumobacillus Friedlaenderi in 9 Fällen mikroskopisch und n
6 Fällen kulturell. Es handelte sich um 8 primäre und 1 seku
Pneumonie; von ersteren waren 5 lobäre krupöse Formen, 1 Splenis
1 lobuläre Pneumonie und 1 Peripneumonie. Neben diesen erwä
Fällen fand ihn Weichselbaum (11b) kulturell und mikroskopisch
einmal und zwar in einer Pneumonia incipiens bei einer von Otitis
suppurativa ausgehender Allgemeininfektion.

Sehr interessant ist der Befund von Chrostowski und Jako
(12) — wenn die genannten Autoren einwandsfrei gearbeitet haben
zu beurteilen uns nicht möglich ist, da diese Arbeit uns nur aus
Referate bekannt geworden ist. — In einer Bäckerei erkrankten 5 Per
an einer kroupösen Pneumonie. In dem mittelst Prawaz'scher Spriz
nommenen Lungensafte zweier von diesen Kranken fand Jako
mikroskopisch und durch Kultur Friedlaender'sche Pneumoniebazillen
Epidemie entstand in dem Hause nach dem Ausgraben einer G
Im Boden dieser Grube fand man mittelst Plattenverfahren zahl
Kolonieen des Bacillus pneumoniae Friedlaender mit allen charakteristi
kulturellen und mikroskopischen Zeichen. Jakowski schliesst da
dass in einigen Fällen der Bacillus Friedlaenderi die einzige Ursach
Pneumonie sein kann.

Weitere Befunde des Pneumobazillus in den affizierten Lu
stammen von Netter (13). Es handelte sich zwar um Fälle von Bro
pneumonie (53 bei Erwachsenen, 43 bei Kindern) in denen der Pne
kokkus, oder Streptokokkus, oder Staphylococcus pyogenes aureus,

n einigen der Friedlaender'sche Kapselbazillus gefunden wurde. r meint aber, dass dieser Bazillus in der Regel lobäre Pneumonie acht und somit können wir diese Publikation auch bei diesem Abe erwähnen.

uch der Fall von Banti (14) ist in diese Kategorie zu zählen. In llen von Pneumonie (darunter waren 46 primäre fibrinöse Pleuroonieen) konnté Banti in keinem Falle von fibrinöser oder katarrhr Pneumonie den Bacillus pneumoniae Friedlaender konstatieren. f aber einmal einen Bazillus, den er als Bacillus pneumonicus caps benannte und dieser scheint uns eine Varietät des Bazillus von ender zu sein. So auch ein Bazillus, den Fraenkel (15) in einem von Pneumonie neben dem Pneumokokkus gefunden hat, und der allen Punkten wie der Friedlaender'sche Pneumobazillus verhielt, ezüglich des Tierexperimentes auf Kaninchen eine Abweichung scheint eine Varietät des Friedlaenderbazillus zu sein. Dieser nkel'sche Fall dürfte somit dahin zu deuten sein, dass in dem- die Pneumonie durch zwei Bakterienarten und zwar durch acillus pneumoniae und den Micrococcus pneumoniae zusammen acht wurde, wie dies auch andere Autoren (Weichselbaum) been konnten.

us diesem historischen Rückblick ergibt sich wohl, dass der obacillus Friedlaenderi als ein Infektionsagens der krupösen onie zu betrachten ist. Es entspricht diese Behauptung auch den menten. Nach intrapleuraler oder intraabdomineller Infektion oder Inhalation verstäubter Kultur erkranken Mäuse, Meerschweinchen unde pneumonisch, das zwar nicht konstant, aber diese Inkonstanz der ätiologischen Wichtigkeit dieses Mikroorganismus gar nichts dern. Für Kaninchen ist er überhaupt nicht pathogen. Der Modus eumonischen Infektion ist ganz leicht erklärlich, denn der genannte obacillus Friedlaenderi findet sich sehr häufig in der Mundhöhle, s Netter (15) zuerst im Speichel bewiesen hat; man trifft ihn auch Nasenhöhle, worauf Thost (17) aufmerksam gemacht hat und konstatierte ihn Besser (18) in den ersten Luftwegen. Von diesen elungsstätten vermögen die Bazillen nach verschiedenen benach- Orten zu gelangen.

usserdem hat man ihn noch gefunden in freier Natur und zwar Zwischendeckenfüllung [Emmerich (19)], im Boden [Jakowski n der Luft [Pawlowski (21) und Uffelmann (22)] und endlich nalwasser [Rintano Mori (23)].

I. Die krupöse Pneumonie, welche durch den Pneumokokkus herufen wird:

*Pneumokokken-Pneumonie.*

Das häufigste bakterielle Agens der akuten Pneumonie ste
jetzt beinahe obligat benannte: Diplococcus pneumoniae Fra
Weichselmann.

Synonyma des fraglichen Mikroorganismus sind:

Microbe septicémique du salive (Pasteur).
Coccus lancéolé (Talamon).
Micrococcus Pasteuri (Sternberg).
Pneumoniemikrokokkus (A. Fraenkel).
Diplococcus pneumoniae (Weichselbaum).
Bacillus salivarius septicus (Flügge).
Streptococcus lanceolatus Pasteuri (Gamaleïa).

Geschichtliches: Im Jahre 1881 beobachtete Pasteur (24),
ein Kaninchen mit dem Speichel eines an Hydrophobie leidenden
impfte, dass das Tier schnell an Septikämie starb. Diese tödlic
krankung der Versuchstiere war gekennzeichnet durch Anwesenheit
licher mit einem hellen Hofe umgebener Diplokokken. Diese Ba
wurden in einer Mischung von Kalbsbouillon mit Kaninchenblut ku

Es wurde ferner festgestellt, dass die Entwickelung des Diplo
sehr leicht durch den Sauerstoff der Luft gehemmt wird und unter
Einfluss derselbe zu Grunde geht, dass weiter vor dem Absterb
Diplokokus eine Abschwächung seiner Virulenz eintritt, und dass d
abgeschwächten Kulturen geimpften Kaninchen nicht sterben, s
immunisiert werden. Pasteur fand dann den Diplokokkus im S
von Kindern, die an Bronchopneumonie gestorben waren und ähnl
Speichel gesunder Personen. Letzteres wurde bestätigt durch Vu
Unabhängig von Pasteurs Erfindungen beobachtete kurz vorher,
zierte aber später Dr. Sternberg (25) aus Washington, dass
okulation pneumonischen Sputums bei den Kaninchen ähnliche Sym
hervorbringt, wie die von Pasteur mitgeteilten, und wiederhol
Experiment mit seinem eigenen Speichel. Da dies Tier ebenfa
Septikämie starb, so untersuchte er den Gegenstand bakteriologisc
fand, dass sich bei allen inokulierten Tieren im Blute dasselbe »Mik
vorfand und dass es der Beschreibung von Pasteurs »Microbe s
mique du salive« entsprach. Da Sternberg später durch In
der Exsudatflüssigkeit pneumonischer Lungen, sowie pneumon
Sputums ganz dieselbe Affektion bei Kaninchen wie mit nor
Speichel erzeugen konnte, so hat er weiter hervorgehoben, dass es
wahrscheinlich ist, dass dieser Mikrokokkus mit der Ätiologie der kr
Pneumonie verknüpft ist.

n Jahre 1883 fand dann Talamon (26) in der Klinik von G. Seé
ı Fällen von tödlicher fibrinöser Pneumonie in den Lungen einen
örmigen Diplokokkus; ebenso in dem aspirierten Lungensafte eines
n und ferner im Blute während der Agonie. Experimente mit diesem
okkus bei Kaninchen ergaben eine akute Septikämie, manchmal
s und serofibrinöse Peritonitis.

asselbe konstatierte und bestätigte im Jahre 1884 Salvioli (27),
nfalls den lanzettförmigen Diplokokkus mit Kapseln im Exsudate
onischer Lungen fand und mit ihm bei Kaninchen eine akute
mie erzeugte. Da der von beiden letzten Autoren gefundene Mikro-
mus sich bei Kaninchen als pathogen erwies, so ist mit Sicherheit
chliessen, dass es sich vielleicht um den Pneumobacillus Friedlaen-
handelt hätte.

ı demselben Jahre zeigte Klein, dass durch Injektion der Sputa
onischer eine Septikämie bei Kaninchen erzeugt werden könne, die
Anwesenheit kapseltragender Diplokokken im Blute charakterisiert
. aber die gleiche Infektion manchmal durch den Speichel gesunder
ıen gelinge, so wollte Klein die ätiologische Bedeutung des Diplo-
in Zweifel bringen.

. Fraenkel (28) 1885 wies dann die volle Indentität des Pasteur-
Mikrobions der »Maladie nouvelle« mit dem Sternberg'schen
okkus und dem lanzettförmigen Diplokokkus von Talamon mit
von ihm aus der hepatisierten Lunge zuerst rein gezüchteten
oniekokkus nach. Er isolierte die Mikroben des Speichels und der
onie, bewies ihre Übereinstimmung und beschrieb die wichtigsten
ologischen und physiologischen Eigenschaften. Damit hat er den
schen Zusammenhang jenes Sputum-Septikämiekokkus mit der
en Pneumonie in exakter Weise begründet. Fraenkel meinte
nnehmen zu müssen, dass diese Mikrobienspezies, vom Fried-
er'schen unzweifelhaft verschiedene, die eigentliche und alleinige
e der genuinen krupösen Pneumonie des Menschen darstelle.

n Jahre 1886 erschien die Arbeit von Weichselbaum (29), welche
f ein ausserordentlich umfangreiches Material erstreckte. Unter 129
von Pneumonie fand derselbe den Diplokokkus 94 mal. Weichsel-
anerkennt auch dem von Friedlaender kultivierten Pneumonie-
s die Fähigkeit, die genuine Lobärpneumonie zu erzeugen, aber
i weitem häufigste bakterielle Agens der akuten Pneumonie stellt
ihm der »Diplococcus pneumoniae« dar, dessen Identität mit
aenkels Pneumoniemikrobien nach objektiven Untersuchungen
ıselbaums gar nicht zweifelhaft erscheint. Die späteren Unter-
Foà und Bordoni-Uffreduzzi (30), Fatichi (31), Petit

und Netter (32), Gamaleïa (33) und Klemperer (34) bestätigte lich die Befunde und Auffassungen von Weichselbaum.

Netter fand den lanzettförmigen Diplokokkus bei 75 % de moniker während der Krankheit; im Speichel von genesenen Ind in 66 %; bei Gesunden in 15 %. Ausserdem wurde konstatiert, d mittelbar nach der Genesung der Speichel weniger virulent sei und mal die Immunisierung von Kaninchen bewirke. In der Publikati Gamaleïa findet sich die Beschreibung der Eigenschaften des Diplo den er experimentell auf das Detailierteste studierte. Die aus diese suchen hervorgehenden hauptsächlichen Resultate sind folgende:

Die Pneumonie ist nicht eine allgemeine Infektion, die sich Lunge als ihrem Prädilektionsorte lokalisiert, sondern sie ist die reaktion an der Eintrittsstelle des Infektionserregers. Der Dipl pneumoniae, oder wie Gamaleïa ihn als »Streptococcus lanc Pasteuri« benannt hat, findet sich zwar in der Milz, Leber, Niere Knochenmark, aber er gelangt dahin nur in geringer Menge, den Makrophagen der inneren Organe vernichtet zu werden. Na Impfung mit virulentem Materiale bekommen die sehr empfän Tierspezies, wie Kaninchen und Mäuse, keine Pneumonie, weil keine Reaktion stattfindet, sondern das Agens verbreitet sich im ganzen und tötet die Tiere durch akute Septikämie. Der Mensch gehör seinem Verhalten zum pneumonischen Virus zu den wenig empfän Spezies. Dies ergibt sich aus der schwachen Mortalität an Pneumonie ( aus der ausgedehnten Lokalaffektion, die sich in Form der Lun zündung darstellt, aus der Seltenheit der Mikroben im Blute. Die tate beim Hund und Schaf sind direkt anwendbar auf die mens Pathologie, da hier durch Einspritzung in die Lungen eine typische k Pneumonie bewirkt wird. Die Frage, wie die Thatsache des so hä Vorkommens des Streptococcus lanceolatus beim Gesunden zu ver ist mit seiner ätiologischen Bedeutung, beantwortet Gamaleïa dass der Streptococcus lanceolatus in den Organen gesunder Person dingungen antrifft, die eine schädliche Wirkung desselben verhi Weshalb dann bei der Ätiologie der Pneumonie zwei Faktoren b sind: Kontagium und der Einfluss der Jahreszeiten mit seiner W auf die Zellen der Lunge, erklärt Gamaleïa auf die Art, dass sch Einflüsse für eine Entstehung der Pneumonie vorwirken müsser Gamaleïa experimentell bewiesen hat. Injizierte er nämlich Tier der Einspritzung des pneumonischen Virus intratracheal Substanze imstande sind, die Makrophagen der Lungen zu töten — Gamale wendet dazu Tartarus stibiatus — so erkrankten die Tiere an Pneu

ıd Kontrolltiere, die nur Tartarus stibiatus erhalten hatten, gesund
.

omit ist die Schwierigkeit für die ätiologische Auffassung der Pneu- welche darin liegt, dass auch bei völlig gesunden Personen sich Pneumonieerreger vorfindet, gänzlich gelöst und es muss heute aner- werden, dass dieser Mikrokokkus die häufigste Ursache der krupösen onie ist.

ekapitulieren wir aus den erwähnten Arbeiten die hervorgehenden ächlichsten Resultate, so müssen wir mit voller Sicherheit für er- betrachten, dass die Krankheit mit der Invasion der Pneumokokken logischen Zusammenhange steht, was durch folgende Thatsachen n wird. In allen dieser Kategorie angehörigen Pneumonien findet iesen Diplokokkus fast immer allein in dem affizierten Organe, wo ı intra vitam durch Punktion leicht nachweisbar ist. Er findet sich n Sputum der Kranken und im Blute derselben, sowie auch in der onischen Angina. Weiter muss man hervorheben, dass das Blut von ıen, die eine typische Pneumokokkenpneumonie überstanden haben, gegen Pneumokokkeninfektion zu immunisieren vermag. Erwähnt liesslich, dass durch Inhalation von Pneumokokken in manchen oder durch direkte intrapulmonale Injektion virulenter Kulturen Pneumonien experimentell erzeugt worden sind. Da aber die Tiere npfänglicher für den Pneumokokkus sind als der Mensch, so erliegen der Regel einer septikaemischen Allgemeininfektion und deshalb ist kalisierte Erkrankung bei ihnen schwer zu erzielen. Dagegen gelingt umonie oder Pleuritis, oder beide Affektionen zugleich hervorzurufen, ıbgeschwächte Kulturen ins Unterhautgewebe eingeführt werden.

Vie im Anfange dieses Aufsatzes angedeutet wurde, wird dieser Mi- ınismus von verschiedenen Autoren verschiedenartig benannt. Am chlichsten ist vermutlich der Name Diplokokkus Fraenkel-Weichsel- Vor diesen Autoren haben doch andere das Recht der Priorität, steur und Talamon und somit wäre ja die Bezeichnung der kus Pasteur-Sternberg-Talamon« viel richtiger. Da aber ganzen Reihe von Nacharbeiten gewiss auch ein Verdienst zukommt, e es am geeignetsten blos vom Mikrococcus pneumoniae oder Pneu- kus zu sprechen. (Sternberg nannte den fraglichen Mikroorganis- Mikrococcus Pasteuri.« Dieser Name ist nicht allgemein angenommen .)

uch entspricht nicht in allen Aufsätzen die Benennung dieses Mikro- mus der Form nach einer einheitlichen Nomenklatur. Der Name occus pneumoniae« ist, wie auch Sternberg angemerkt hat, darum end weil dieser Kokkus kein wirklicher Diplokokkus ist, wenn man

ihn auch in Präparaten vom pneumonischen Exsudat oder von dem
infizierter Tiere gewöhnlich paarweise sieht; er zeigt sich aber a
kurzen Ketten von drei oder vier Elementen und in Agarkulturen
er oft viel längere Ketten, darum solle man ihn nach Gamaleïa
lich Streptokokkus nennen. Den allgemeinen Genusnamen vorz
halten wir es für nicht geeignet, dass der Name die Beschreibu
Gruppierung in diesem Falle angeben solle. Dieser Organismus i
eigentlich gar nicht zu den Kokken zu rechnen, denn seine Elemen
gewöhnlich etwas in die Länge gezogen und an den Enden ma
sehr deutlich lanzettförmig zugespitzt, und somit wäre die Ben
»Bacillus« passender. Zur Vorbeugung aber von Irrtümern, die frühe
gefunden haben mit Pneumobacillus Friedlaenderi glauben wir mit Re
Namen Pneumokokkus befürworten zu können.

Die Lebenseigenschaften des obgenannten Mikrorganismus s
manchmal nach verschiedener Seite von der gewöhnlichen Beschr
abzuweichen und so ist es entstanden, dass von manchen Autoren
ten dieser Bakterie als selbständige Mikroorganismen beschriebe
von anderen einige Varietäten des Pneumokokkus unterschieden v
Die einzelnen Varietäten charakterisieren sich zum Teil durc
Form und Anordnung, durch ihr Verhalten in verschiedenen Näh
und durch ihre Virulenz. Wir glauben, dass auf Grund manche
deutender Abweichung nicht eine distinkte Varietät zu unterscheid
Banti (l. c.) sieht sich veranlasst vier Varietäten desselben zu unt
den, welche er als Diplococcus pnomoniae I, II, III, IV, bezeichnet.
seiner Meinung treten die vier Varietäten in den verschiedenen E
nicht gleichzeitig auf, ja es scheint eine Art von Antagonismus zw
der ersten Varietät (welche der klassischen Form des Pneumokokk
spricht) und den drei anderen zu bestehen: In der Regel fehlten
Zeit, wo der erste Diplokokkus in der Pneumonie gefunden wur
anderen drei, und umgekehrt. Verfasser glaubt durch die Verschie
des Virus die sogenannten epidemischen Konstitutionen erklären zu n
Die Diplokokken II und IV entsprechen bösartigen Pneumonieepid
öfter von Entzündungen der serösen Häute begleitet, während de
Diplokokkus gelindere und gutartige Pneumonien hervorbringt. Di
scheinung der Auffindung der Varietäten im Verlaufe der Pne
scheint uns in der Involution des Pneumokokkus zu beruhen.

Auch Nikiforoff (35) isolierte aus der Lunge eines an Influen
storbenen Individuums einen Diplokokkus, der in seinem biologisch
halten sich vom Pneumokokkus unterschied. Der Nikiforoff'sche
kokkus zeigte sich noch nach einem Monate völlig entwickelungsfäh
virulent, selbst wenn er an Seidenfäden angetrocknet war, verursacht

veder Koagulation noch eine Änderung der Reaktion. Bei subkutaner ıg ist er für die Kaninchen völlig unschädlich. Auf Grund dieser :hungen können wir auch in diesem Falle nicht von einer distinkten .t sprechen.

Kruse und Pansini (36) isolierten aus den Lungenvon Pneu- ern, aus pleuritischen Exsudaten, pneumonischen und bronchitischen aus den Sputis gesunder Menschen, dem Sekrete eines Nasenkatarrhs ıs dem Urin eines Nephritikers im ganzen 84 Spielarten des Diplo- , bei welchen Übergänge von der typischen Form des Pneumokokkus der des Streptokokkus vertreten waren.

Kostjurin (37) konstatierte in einer Influenza-Epidemie, während r oft Fälle von Pneumonie vorkamen, einen Mikroben, der voll- identisch mit dem Pneumokokkus zu sein schien. Da aber im Ver- er Krankheit die charakteristische Temperaturkurve und das rost- Sputum fehlte, so studierte Kostjurin durch das Tierexperiment ɔlogischen Eigenschaften dieses Mikroben und konstatierte einige wichtige Abweichungen. Auch der »Pseudodiplococcus pneumoniae« ɔnome (38), welcher bei Tierexperimenten keinen Milztumor verur- :, ist keine selbsständige Spezies.

Venn wir erwägen, dass Grösse, Virulenz und andere Eigenschaften Mikroorganismus so vielfachen Abweichungen unterliegen, so ist es nrichtig, auf Grund einer unbedeutenden Abweichung der typischen ale des Pneumokokkus von seinen Varietät-Gattungen zu sprechen. um Schlusse dieses Kapitels sei noch einmal beigefügt, dass der eis des Pneumokokkus in dem Speichel, dem Sekrete, der Nase, der ıöhlen und im Rachen bei gesunden Individuen wie aus den Arbeiten etter (l. c.) und anderen Autoren (Pansini 39) hervorgeht, die tung naheliegt, dass die Infektion bei disponierten Individuen von Stellen aus zustande kommt. Netter behauptet, dass unter 100 ge- Individuen mindestens zwanzigmal sich der Pneumokokkus vor- ınd wenn es sich um Personen handelt, welche früher eine Pneu- überstanden hatten, noch viel häufiger. Die Lage und Funktion ındhöhle erklärt wohl ganz leicht das Hineingelangen der Bakterien, an diesem Orte auch ein günstiges Nährungsmaterial und eine te Temperatur zur Vegetation gegeben ist. Die Integrität der ıhaut, die Wirkung des Flimmerepithels sind die Schutzvorrichtungen die Infektion mit diesen Bakterien. Auch ist die Virulenz der en in der Mundhöhle nicht immer dieselbe. So behauptet Netter (l. c.), e Virulenz des Pneumokokkus im Speichel zu jener Zeit am grössten welcher die meisten Todesfälle vorkommen; es würden also die ɔlogischen Verhältnisse, von denen man behauptet, dass sie bei der

Entstehung der Pneumonie eine wichtige Rolle spielen, auch eine
flussung auf die Virulenz des in der Mundhöhle vorkommenden Pr
kokkus besitzen. Diese Umstände sind zu berücksichtigen bei der
logischen Bedeutung der Pneumokokken, welche die häufigsten E
der krupösen Lungenentzündung genannt werden müssen.

Es existieren zwar ausser dem Pneumobazillus und Pneumok
einige Bakterien, die auch im Stande sind lobäre Pneumonie zu erz
die aber entweder ganz vereinzelt in der bakteriologischen Litteratu
zeichnet sind oder die neben Lobärpneumonie auch lobuläre Entzünd
verursachen können (Bacillus typhi) oder Bronchopneumonie. Aus d
Grunde behandeln wir diese Bakterien nicht bei der lobären Pneun
sondern im nächsten Kapitel.

## Lobuläre- und Bronchopneumonie.

### I. Pneumonia typhosa.

Die Meinungen der Autoren von dieser Pneumonie, die einm
lobuläre, einmal als lobäre vorkommt, sind nicht übereinstimmend. Wä
die einen die typhösen Formen der fibrinösen Pneumonie dem Pneumok
zuschreiben, behaupten die anderen, dass der im Blute zirkulierende B
typhi, dessen verschiedenartige Wirkung in neuester Zeit unzweifelhaft
gewiesen ist, die Fähigkeit besitzt, eine Hepatisation der Lunge bev
zu können. Beide Ansichten, die jedoch auf wenigen Untersuch
basieren, können richtig sein und es können ja noch mehrere Eve
täten möglich sein; so kann ja in einer bei Typhus affizierten Lun
Bacillus typhi neben anderen Mikroorganismen (Pneumokokkus, Pn
bazillus) vorhanden sein, somit könnte eine Mischinfektion zu
gekommen sein, oder es kann ja eine Lungenaffektion bei Typhus
den Streptokokkus hervorgerufen sein und somit eine Sekun
infektion existieren. Diese unsere Ansicht stimmt überein mit de
fassung von Finkler (40). Verfasser schlägt vor zu untersch
1. Pneumotyphus d. h. nach Finkler Pneumonie, deren E
identisch mit dem Typhusbazillus ist; 2. fibrinöse; 3. sekun
durch verschiedene Mikroorganismen bedingte Pneum
bei Typhus abdominalis. Ob zwar dieser Autor keine Pneumon
durch den Bacillus typhi hervorgerufen wäre, beschreibt, so ist es
mehr zweifelhaft nach den Untersuchungen von Foa und Bor
Uffreduzzi (41), dass ein Pneumotyphus im Sinne Finklers w
vorkommt.

Dass die Typhusbazillen gelegentlich in den atelektalischen
der Lungen Typhuskranker zur Ansiedelung gelangen und daselbst S

en hervorrufen, hat schon A. Fraenkel (42) wahrscheinlich gemacht. Baumgarten (43) liegt also nichts Überraschendes darin, dass die ısbazillen ausnahmsweise einmal auch in dem krupös entzündeten ıngeweben gefunden werden.

Baumgarten meint sogar, dass die Typhusstäbchen innerhalb der erlaufe des Typhus sich entwickelnden krupös pneumonischen In- e ganz und gar in der Regel fehlen, welche Behauptung aber nicht nseren eigenen Erfahrungen im Einklange steht. Wir müssen zwar en, dass es unter jener ausserordentlich grossen Zahl von Pneumonien, ch im Verlaufe des Typhus diesem zugesellen, uns nicht geglückt den Bacillus typhi als einen selbstständigen Erreger der Pneumonie ımen zu können, dass wir aber im vollen Kontraste zu Baumgartens ıng in der Mehrzahl der Fälle den Bacillus typhi neben anderen rien (hauptsächlich Pneumokokkus, Pneumobazillus, Bacillus pyo- us, Staphylokokken und Bakterium coli) rein kultiviert haben.

Auch nach der Ansicht von Banti (l. c.) sind die fibrinösen Pneu- n bei Typhus vom Pneumokokkus verursacht, und der schwere uf derselben ist nach dem Verfasser zum Teil auf die grössere Zahl n Blute zirkulierenden Bakterien zurückzuführen.

Neumann (44) war der erste, welcher 1885 einen Fall von kroupöser nonie, welche sich im Verlaufe einer Typhuserkrankung bei einem en entwickelte, untersuchte. Der Tod trat in einer Zeit ein, wo die userkrankung bereits abgelaufen war. Neumann will aus der ösen Pneumonie den Streptokokkus gezüchtet haben; daneben n sich aber in den gefärbten Präparaten aus dem Lungensafte gleich- ovale Diplokokken, und somit scheint die Annahme gerechtfertigt in, dass Neumann in seinen Präparaten auch den Pneumokokkus t hat, welcher jedoch in den Gelatinekulturen, die Neumann an- e, nicht wachsen konnte und in denen sich der schneller wachsende okokkus entwickelte.

Spätere Untersuchungen auf diesem Gebiete stammen von E. Fränkel Simmonds (45). Im Jahre 1886 beschrieben die genannten Autoren le von Pneumonie, die einen Abdominaltyphus kompliziert hatten, in einem Falle post mortem aus der Milz und der Leber Rein- en erhalten wurden (im anderen Falle aber durch ein Versehen der en die Typhusstäbchen nicht aufgefunden wurden). Aus der krupösen nonie erhielten sie aus demselben Falle Diplokokken in Reinkulturen Beimengung von Typhusbazillen. Auch in den gefärbten Präparaten ungensaftes fanden sich nur Diplokokken vor. Die Kulturen aus Lungensafte waren nebendem angelegt mittelst Gelatineplatten! Auf sollen ebenfalls nur Diplokokken gewachsen sein. Nach den Resul-

taten zu urteilen, ist es sehr wahrscheinlich, dass es sich vielleicht u
Friedlaender'schen Bazillus gehandelt hat, da der Pneumokokkus
wie bekannt auf den Gelatineplatten kaum zum Wachsen zu bring

Es folgten dann im Jahre 1887 die erwähnte Publikation vo
und Bordoni-Uffreduzzi (l. c.) Die letztgenannten Autoren erhielte
dem Lungensafte bei einem Falle von krupöser Pneumonie, bei
letal verlaufenden Typhus sowohl auf den gefärbten Präparaten als
in Reinkultur nur Typhusbazillen ohne jegliche Beimischung von K
Daraus haben sie den Schluss gezogen, dass im erwähnten Falle die ty
kroupöse Entzündung der Lungen durch Typhusbazillen bedingt w
war. Baumgarten (l. c.) ist nicht dieser Meinung und behauptet
man in solchen Fällen nicht ausschliessen kann, ob vielleicht der
lebige eigentliche Pneumonieerreger zur Zeit der bakteriologische
ploration der pneumonischen Exsudate in diesen bereits zu Grund
gangen war.

Im selben Jahre (1887) untersuchten Chantemesse und Wida
einige Fälle von Bronchitis, Bronchopneumonie und Typhuspneu
wobei sie in Kulturen Typhusbazillen vorfanden, angeblich 3 m
Bronchitis Typhuskranker, zweimal bei Bronchopneumonien, die sich
Typhus gesellt haben, und einmal bei einer typhösen Pneumonie.
Autoren erwähnen gar keiner Diplokokken bei dem Fall von T
pneumonie und auch nicht, wie das Kulturverfahren zustande gekomm

Weitere Mitteilungen auf diesem Felde sind von Karlinsk
Er untersuchte 9 Fälle von Typhus abdominalis, die mit einer L
entzündung kombiniert waren, indem er möglichst bald, wenige St
nach dem Tode, mit einer sterilisierten Spritze durch die Brus
Lungensaft entnahm und denselben mit Plattenverfahren auf den Bak
gehalt prüfte. Einmal fand er auf diese Weise nur den Staphylo
aureus, zweimal nur den Streptococcus pyogenes, zweimal den Strepto
pyogenes neben dem Typhusbazillus, und zweimal den Pneumok
Den Typhusbazillus fand er zweimal in Reinkultur. Karlinski
dass der Pneumokokkus in der Konkurrenz mit anderen Bakteri
Grunde gegangen war, ehe die bakteriologische Untersuchung erfol

Die letzte hierher gehörende Publikation stammt von Arusta
(48). Nach Arustamoff kann man unter dem Ausdruck »Ty
Pneumonie« dreierlei Gattungen von Erkrankungen verstehen. 1.
typhoide Pneumonie (asthenische, adynamische, nervöse u.
welche mit dem Typhus gar nichts zu thun hat. Es handelt sich u
krupöse Pneumonie, bei welcher die physikalischen Erscheinungen
klar hervortreten, wobei die Diagnose zwischen Pneumonie und T
stand. 2. Die Pneumonie, welche gleich im Anfange einer T

ıkung als Komplikation auftritt, so dass eine Diagnose in der Zeit sich recht schwierig stellen lässt, doch ist immer leichter die ıonie als der Typhus zu diagnostizieren. Solche Fälle von Pneu-, durch Typhus kompliziert, sind auch unter der Bezeichnung Pneumo-s bekannt. 3. Endlich versteht man auch unter derselben Benennung älle von Typhuserkrankungen, in deren Verlaufe, wenn emperatur schon merklich sinkt, eine krupöse Pneumonie sich ugesellt. Die zwei letztgenannten Formen sollen nach Arustamoff wei Bakterienarten, Pneumokokken und Typhusbazillen, verursacht n. Zur dritten Form gehört auch ein Fall, den Arustamoff be:tet hatte. Die Diagnose dieses Falles zur Lebzeit und nach dem lautete auf »Typhus abdominalis cum pneumonia crouposa dextra et osclerosis«.

Die gefärbten Präparate aus dem Safte der Milz zeigten Stäbchen, em Lungensafte ebenfalls eine Menge Stäbchen, doch nebenbei eine Anzahl von Kapselkokken. In den Kulturen aus der Lunge erhielt phusbazillen und Pneumokokken. Diese Pneumokokken wuchsen en Platten sehr kümmerlich und in einer geringen Anzahl, obzwar ch in den Präparaten der Lunge sogar in grösster Anzahl vorfanden. erklärt Arustamoff dadurch, dass die Diplokokken sehr bald nach Krisis ihre Lebensfähigkeit verlieren, da in seinem Falle ungefähr Tage nach der Krisis der krupösen Pneumonie verstrichen waren. stamoff meint dann, dass der Pneumokokkus die Entzündung be- hatte. Offen lässt er die Frage, ob die Typhusbazillen in die Lungen r eingedrungen waren und daselbst für die Entwickelung der Mikro-n der krupösen Pnoumonie einen geeigneten Boden vorbereitet hatten, ob im Gegenteil zuerst die Pneumokokken in die physich erschöpften en gelangt waren, dieselben angegriffen hatten und darauf sich zu die Typhusbazillen hinzugesellt haben.

Aus den erwähnten Publikationen können wir resumieren, dass die *ımonia typhosa«* keine bakteriolgische Einheit darstellt s ist nicht möglich, auf Grund des Gesagten mit Bestimmtheit eine heidung über den eigentlichen Ursprung dieser Pneumonie zu fällen. inzige erwähnte Fall, wo (Foà und Uffreduzzi) allein der Typhus-ıs konstatiert wurde, scheint uns, eben weil er in der grossen Zahl Nachuntersuchungen vereinzelt geblieben ist, nicht stichhaltig zu sein. eine lässt sich aber mit Bestimmtheit behaupten, und es ist ja auch egend, dass die Typhusbazillen bei den Pneumonien keine Seltenheit freilich neben den Pneumokokken oder anderen Mikroorganismen. schieden ist aber, ob die Typhusbazillen als harmlose Epiphyten in ntzündeten Lunge neben dem eigentlichen Erreger zu betrachten

sind, oder ob wir berechtigt sind, die Typhuspneumonie als
Mischinfektion im wahren Sinne des Wortes anzusehen

## II. Influenzapneumonie.

Über das Wesen der Influenzapneumonie ist bisher keine völlige
heit erzielt worden. Besonders strittig waren die Fragen: 1. ob der Infl
eine besondere Form der Pneumonie zukommt, während die, 2. in we
Verhältnis die genuine kroupöse Pneumonie zur Influenza steht, nac
heutigen Ergebnissen uns bereits erledigt erscheint. Denn die ge
kroupöse Pneumonie bei Influenza ist eine zufällige Kombination ders
die mit dem spezifischen Agens nichts zu thun hat und die darum hä
bei Influenzaepidemie als sonst vorkommt, weil der durch den Verla
Influenza geschwächte Organismus dieser kroupösen Lungenentzü
so wie anderen postinfluentischen Affektionen eine Disposition liefert

Was die erste Frage anbelangt, so kann man auf Grund der Be
tungen einer grösseren Zahl der Autoren dieselbe bejahen. Denn
Klebs (49) zu urteilen, ist es wirklich möglich, dass eine Influenza
monie im wahren Sinne des Wortes existiert, die makro- und mikrosk
präcisiert ist. Auch vom klinischen Standpunkte scheint dies ausge
zu sein, da nur wenige Autoren es verneint haben (wie z. B. Nothn
Die klinischen Unterschiede der Influenzapneumonie von der gen
kroupösen Pneumonie wurden in klassischer Weise von Finkler, Le
Mosler, Krehl, Ribbert u. a. geschildert und dementsprechen
auch in letzter Zeit Albu (50) die Influenzapneumonie in der Weis
laufen gesehen.

Was jedoch die Angaben der letzten Zeit in Anbetracht der Äti
dieser Lungenentzündung anlangt, so stellt die Influenzapneumonie
logisch keine Einheit vor. Es wurden bei derselben viele und verschi
Mikroorganismen gefunden. Es sind dies:

### *a) Pneumokokken.*

Vor der durchschlagenden Arbeit Pfeiffers, die uns das kult
und tinktorielle Verhalten des Influenzabazillus bekannt gemacht hat
diese Mikroorganismen von vielen Autoren gefunden worden. Diese Be
von Pneumokokken bei der Influenzapneumonie wurden nur durch
wöhnliche mikroskopische und kulturelle Untersuchung erzielt.

Solche Befunde stammen von Weichselbaum (51), welcher
dass den gefundenen Mikroorganismen nur eine sekundäre Rolle zuk
und dass dieselben nur die Ursache der Komplikationen der Influenza

Ferner Prior (52) fand in Fällen von kroupöser Pneumonie
Influenza und bei der sogen. Influenzapneumonie neben anderen

ıismen auch Pneumokokken und spricht diesen auch nur eine sekun- Bedeutung zu.

E. Levy (53) fand denselben Mikroorganismus in einem Falle von enzapneumonie intra vitam allein und in einem Falle post mortem ı dem Staphylococcus pyogenes albus.

Pescarolo (54) hat bakteriologische Untersuchungen in drei Fällen Pneumonie angestellt, welche sich während oder sogleich nach der enza entwickelt haben, indem er nur den pneumonischen Herden am nden entnommenen Lungensaft untersuchte. In allen drei Fällen er- er Reinkulturen von Diplococcus lanceolatus, die aber wenig virulent n.

Auch Kruse, Pansini und Pasquale (55) verzeichneten denselben nd, sowie weiter Prudden (56), Čerych (57), Leyden (58), Kundrat, es, Jaccoud (59), Marmorek u. a.

*b) Streptokokken.*

Diese wurden teilweise allein, teilweise mit anderen Bakterien in monischen postinfluentischen Herden angetroffen; daneben auch im um und Bronchialschleime. Nach der Ansicht mancher Autoren zeigten die Pnomoniekokken vielfach als die Vorläufer der Streptokokken, ıe die Pneumokokken verdrängen und nach dem Absterben dieser die gkeit besitzen, allein weiter zu wuchern und selbständig Entzündung nterhalten oder zu bewirken.

In diese Kategorie gehören Arbeiten von: Ribbert (60), welcher bei ompliziierter Influenza, sowie auch bei den mit Pneumonie einhergehenden n den Streptokokkus in den pneumonischen Partieen, dem Schleime Trachea, der Milz und Niere nachgewiesen hat, meint, dass der Strepto- ‹us die gewöhnliche Veranlassung sekundärer Erkrankungen vorstellt. Eingangspforte in den Körper wäre der Respirationstraktus anzusehen, ırch auch die Erklärung für die Abweichungen von der gewöhnlichen ‹ungsweise des Streptokokkus — wir finden ja keine Erysipele und Eiterungen — gegeben sei.

Jaccoud (l. c.) referiert über einige bakteriologisch untersuchte Fälle Pneumonie bei Influenza, von welchen bei zweien der Streptococcus enes vorgefunden wurde.

Auch Weichselbaum (l. c.) hat bei zwei Fällen, wo Verdacht auf chopneumonie bestand, im Sputum Streptokokken gefunden und ist lben Ansicht, dass sowohl dem Diplococcus pneumoniae als auch den kokken eine sekundäre Rolle bei Influenza zukommt.

Ferner Prior (l. c.) berichtet über einige Streptokokkenbefunde bei enzapneumonie neben den Diplokokken; später wurden die Diplokokken

zuweilen vollständig durch die Streptokokken verdrängt. Der Ver
kommt zum Schlusse, dass die Influenza den günstigen Boden fü
schiedene Mikroben in sich trägt und sonach den letzteren eine seku
Bedeutung zukommt.

Finkler (61) berichtet über 45 Fälle von Pneumonie, welch
Verlaufe der Influenza aufgetreten waren. Abgesehen von zwei F
wo es sich einfach um kroupöse Lungenentzündung handelte, hatten
liche Pneumonieen einen eigentümlichen Verlauf. Durch einige Sek
ergebnisse wurde die intra vitam gestellte Diagnose einer in klei
lobulären Herden über die Lungen verteilten Erkrankung bestätigt.
Herde befanden sich im Stadium der Splenisation, das Exsudat wa
wiegend zelliger Natur. Wenngleich die Bronchial- und Trachealsc
haut etwas gerötet schien, so behauptet Finkler doch, auf Grun
Beobachtungen an dem lebenden Patienten, dass die Krankheit nich
den Luftröhrenverästelungen, sondern von den Alveolen selbst au
Der bakteriologische Befund nach den Obduktionen stimmte mit
Resultate der Untersuchung der Sputa und des bei einigen Patienten
vitam aus der Lunge aspirierten Saftes überein. Stets fanden sic
Blute und in den Organen von Influenzaleichen Streptokokken. Der A
welcher auch im Auswurfe von Soldaten, die mit influenzakranken Pf
beschäftigt waren und dann an Katarrhen der Respirationsorgane erk
waren, Streptokokken nachwies, nimmt nicht Anstand, die Streptok
als die Erreger der Influenza anzuerkennen.

Auch Leyden (l. c.) konstatierte in einigen Fällen von Influ
pneumonieen neben und mit anderen Bakterien, aber auch in reinen
turen Streptokokken. Die Untersuchung wurde aus dem Sputum
Pleuraexsudate und auch aus dem Lungeninfiltrate nach der Nekros
gemacht.

Endlich Prudden (l. c.) konstatierte den Streptococcus pyogen
der Pneumonie nach Influenza, aber neben anderen Mikroorganismen

*c) Die Staphylokokken*

wurden in weniger Fällen als Streptokokken und dies von den berei
wähnten Autoren (Ribbert, Weichselbaum, Prior und Levy)
zwar mit anderen Mikroorganismen — selten allein — vorgefunden
handelte sich auch in diesen Fällen wohl nur um sekundäre Infekti
für welche die Influenza nur die disponierenden Bedingungen bereit

*d) Die Influenzabazillen.*

Die Publikationen, welche in diese Kategorie zu rechnen wären, stam
aus der letzten Zeit, wo schon die tinktorielle Reaktion und das e

-verfahren, welches zum Diagnostizieren des Influenzabazillus auszu-
notwendig ist, bekannt waren. Es ist selbstverständlich, dass in den
angeführten früheren Influenzapneumonieen neben den erwähnten
organismen sich auch der Influenzabazillus vorgefunden hat, der
aber wegen seines eigentümlichen Verhaltens damals nicht gesehen
. Somit stammen die ersten Publikationen, in welchen der Erreger
fluenza auch als Ursache der postinfluentischen Komplikationen, also
ler Influenzapneumonie fungiert, erst aus dem Jahre 1892, in welchem
hselbaum (62) auf Grund seiner Untersuchungen den Pfeiffer'-
Bazillus als Erreger der Influenza ansieht und demselben die Fähig-
ıspricht, nicht nur Bronchitiden, sondern auch Lobulärpneumonieen
egen.

Weitere Untersuchungen sind von Wassermann (63), welche sich
ıtlich der Influenzapneumonie auf 40 Fälle erstrecken. Die betreffen-
ungenentzündungen unterschieden sich regelmässig durch ihren Ver-
on den gewöhnlichen kroupösen Pneumonieen. Der Auswurf war
biginös, sondern stets schaumig-eitrig, das Fieber mit unregelmässigem
ıf, endete immer lytisch, die Resolution vollzog sich weit langsamer
i kroupöser Pneumonie. So bildete die Lungenentzündung der In-
ı, welche als solche durch den Nachweis der Mikroorganismen im
n festgestellt wurde, eine von der Diplokokkenpneumonie wesentlich
iedene Krankheit. Eine Kombination beider Prozesse wurde nur in
Falle beobachtet und das Krankheitsbild wich ab von dem oben
ıten. Unter den 40 Beobachtungen wurden nie Pneumokokken ge-
ı. Obzwar es in diesen Fällen zu keiner Nekroskopie gekommen
nd die Untersuchung eines pneumonischen Herdes bei Autopsie sehr
ebend ist, so scheint uns doch der Schluss des Autors berechtigt,
ie reine Influenzapneumonie zur Zeit einer diesbezüglichen Epidemie
item die Mehrzahl aller vorkommenden Lungenentzündungen bildet.
llen aber, die nur durch Sputumuntersuchung als Pneumonieen durch
ıfluenzabazillus hervorgerufen uns erscheinen, ist schwer eine Misch-
on auszuschliessen.

ehr bemerkenswert sind vier Fälle von Bäumler (64), in welchen
heinbar kroupöser Pneumonie zuerst nur Diplokokken gefunden
ı, später aber der Nachweis der Influenzabazillen gelang. Höchst
heinlich war hier die Influenza kompliziert mit kroupöser Diplo-
ıpneumonie.

*Durch mikrobielle Symbiose hervorgerufene Pneumonie nach Influenza.*

bzwar solche Symbiosen bekannt sind, so bei Skarlatina, Diphtherie,
s und Morbillen (Referent), so haben wir bei Influenza das Besondere,

dass bei ihr zwei bis vier Mischinfektionen zusammen vorkommen, n
der Pneumokokken, Pneumobazillen, Streptokokken, Staphylokokke
event. auch der Influenzabazillus. Wir wollen hier die früher z
Fälle erwähnen, in welchen solche Symbiosen vorkamen. So Prio
traf bei Influenzapneumonie Diplokokken, Staphylokokken und S
kokken, einmal im Lungensafte bei kroupöser Pneumonie Pneumo
und daneben die Friedlaender'schen Pneumobazillen. Jaccou
fand in einem Falle den Pneumokokkus und den Pneumobazillus, z
Pneumokokkus und Streptokokkus. Leyden (l. c.) fand gleichzeitig
kokken und Streptokokken oder Staphylokokken und Streptokokke
Diplokokken und Staphylokokken. Prudden (l. c.) in vier Fälle
Influenzapneumonie die Pneumokokken neben dem Staphylococcus
und dem Streptococcus pyogenes.

*f) Besondere Befunde.*

Neben den fünf Kategorieen wäre noch eine zu erwähnen, in w
die genannten Mikroorganismen **nicht gefunden wurden**, so
**bei welcher in einzelnen Fällen besondere Befunde g**
wurden. So fanden wir in der Publikation von Gaucher (65),
zwei Fällen von Pneumonie, die Gaucher im Verlaufe der Influe
obachtet hatte, durch bakteriologische Untersuchung (von Thoin
macht) einen kleinen Bazillus konstatierte und weder Pneumokokke
Streptokokken vorfand. Der Bazillus kam nur im Lungensafte vor
aber im Blute oder im Milzsaft und wuchs in der Gelatine; dersel
für Mäuse pathogen. Freilich ist die Untersuchung Thoinots nic
wandsfrei, weil nur eine direkte Übertragung des Untersuchungsm
in Gelatineröhrchen vorgenommen wurde. Dieser Befund ist gan
einzelt.

Nach dem Erwähnten können wir resumieren, dass es sich
Influenzapneumonie um drei Möglichkeiten handeln kann.

1. **Es kann eine lobuläre oder eine kroupöse Peu**
**vorkommen, bedingt durch den Pneumokokkus**
**Pneumobazillus, die eine zufällige Kombinatio**
**der Influenza vorstellt, die aber mit der Influe**
**keinem Zusammenhange steht.** Durch den Influenza
nämlich der Bronchialschleimhäute ist den gewöhnlichen E
der Pneumonie der Weg geebnet. Die Influenza setzt geleg
ebenso eine Disposition zur Pneumonie, wie andere Inf
krankheiten. Bei dieser kroupösen Pneumonie können wo
Influenzabazillen in den Bronchiolen noch verweilen und ev
bei vorgenommener Untersuchung können diese neben dem

chen Erreger gefunden werden. Zur Beobachtung aber dieser
rt hat sich nach Entdeckung des Influenzabazillus anscheinend
och nicht genügend Gelegenheit geboten.

m häufigsten kommt es bei Influenza wie anderen Infektions-
rankheiten, bei deren Verlaufe sich eine lobuläre Entzündung
ıtwickelt, in dem geschwächten Organismus zu einer Pneumonie,
ie durch eine sekundäre Infektion zustande kommt. Diese Pneu-
ıonie ist wie bei jenen durch die gewöhnlichen Mikroben (Strepto-
okkus, Staphylokokkus) verursacht. Dabei ist es möglich, dass
er spezifische Influenzabazillus nicht mehr in den affizierten
'artieen verweilt.

:s kann der Influenzabazillus selbst eine lobuläre Affektion hervor-
ıfen, wobei aber nicht entschieden ist, ob der Diplokokkus nur
ine Nebenrolle spielt, oder

ann es sich um eine Mischinfektion von mehreren Mikroorganis-
ıen handeln.

ist aber zum Schlusse die Vermutung zu äussern, dass jetzt, wo
tliche Erreger der Influenza und sein spezifisches Verhalten uns
ist, auch die Influenzapneumonie durch diesbezügliche Unter-
n uns neue Befunde liefern wird.

## III. Diphtheriepneumonie.

Frage, ob die im Verlaufe der Diphtherie auftretenden Pneumonieen,
l lobär als auch lobulär sein können, meist aber lobulär sind, als
ionen des diphtherischen Prozesses selbst oder als durch das Ein-
nderer Bakterien verursachte Komplikationen aufzufassen sind, wird
noch verschieden beantwortet. Es wurden wie bei Influenza ver-
Mikrobenarten konstatiert, unter ihnen auch der Diphtheriebazillus,
egenwart in solchen Fällen von manchen Autoren aus der Ver-
der diphtherischen Membran bis in die feinsten Ramifikationen
ıchieen erklärt wird. Nachdem käme bei dem Infektionsmodus
Linie die Aspiration inbetracht, in zweiter aber nach Kutscher
tiert) die Lymphbahnen.

im ganzen spärlichen Untersuchungen der diphtherischen Pneu-
ammen von Prudden und Northrup (66), die im ganzen
en mit frischen lobulärpneumonischen Herden untersucht haben;
erselben fanden sich die Streptokokken ausschliesslich und in
lenge, dass über die ätiologische Beziehung derselben kein Zweifel
konnte. Nach der Ansicht der Autoren gelangen die Kokken

durch die Aspiration aus den diphtherischen Membranen in die A
wo sie Entzündungserscheinungen hervorrufen.

Den Streptokokkus zusammen mit dem Pneumokokkus fand Q
(67) in der Bronchopneumonie nach Diphtherie, Strelitz (68) st
gedehnte bakteriologische Untersuchungen an über 8 Fälle von Pneu
in Anschluss an Diphtherie sich entwickelten. Der durch ein
gemachtes Messer aus der infizierten Stelle gewonnene Lungensa
auf Agar, Gelatine, Blutserum und Bouillon geimpft. Die Veg
kamen hierauf auf flüssigen Nährboden, von welchem aus Ag
Gelatineplatten angelegt und Impfungen auf Kartoffeln und a
vorgenommen wurden. Es fanden sich nun folgende Mikroorg
zum Teil rein, zum Teil mit einander:

a) 5mal der Pneumokokkus: 2mal allein, 2mal mit S
kokken, 1mal mit dem Streptokokkus.

b) 4mal der Staphylococcus aureus und albus;
allein, sondern zusammen mit dem Pneumokokkus u
Diphtheriebazillus.

c) 2mal der Streptococcus pyogenes; niemals allei
mit Pneumokokkus, 1mal mit Pneumobazillus.

d) 2mal der Friedländer'sche Pneumobazillus; 1
Streptokokkus, 1mal mit Staphylokokkus.

e) 1mal der Diphtheriebazillus zusammen mit S
kokkus.

Der Verfasser betrachtet den Pneumokokkus als den eigen
Erreger der die Diphtherie komplizierenden Pneumonie, der aber
falls der einzige Erreger dieser Affektion ist. Dass er aber nicht
Sektionen gefunden wird, liegt an seiner geringen Lebensfähig
künstlichen Nährsubstraten. (Auch wohl wahrscheinlich auf de
stande, dass Verfasser es unterlassen hat, den Saft der pneum
Lungenteile direkt auf Tiere zu verimpfen. Ref.). Neben dem
kokkus können auch die anderen erwähnten Arten ihre entzü
erregende Wirkung entfalten. Nur betreffs des Diphtheriebazillus
der Autor den ursächlichen Zusammenhang zwischen der
Diphtherie und der Pneumonie aus. Seine Anwesenheit in den
entstammte nach der Ansicht des Autors aus den weit in die Br
hinabgestiegenen diphtherischen Membranen.

Mosny (69) berichtet in einer Monographie über Bronchopn
unter anderen über 3 untersuchte Fälle von diphtherischer Pn
Es wurde in den pneumonischen Herden der Streptococcus pyoge
in Reinkultur nachgewiesen, 1mal mit Staphylococcus pyogenes a
albus, 1mal mit Pneumokokkus und Diphtheriebazillus. Den

der Streptokokkus der ursächliche Erreger ähnlicher Affektionen
. Die Gegenwart des Diphtheriebazillus erklärt er aus der Ver-
; des diphtherischen Prozesses tief in die Bronchialbaumver-
gen.

.exner (70) hat zwei Fälle von Bronchopneumonie im Gefolge
teigender Diphtherie untersucht. In einem Falle konnten nur die
kokken, sowohl in Schnitten als in Kultur, allein nachgewiesen
In dem anderen Falle waren in den Herden, sowohl mikro-
wie in der Kultur Diphtheriebazillen nachweisbar. Sie lagen,
Mikroskopie ergab, vorzugsweise in den kleinsten Bronchien, und
cht nur in den Membranen, sondern auch in dem zelligen Exsudate,
das Lumen derselben ausfüllte. Auch hier waren die Diphtherie-
meist in Eiterzellen eingeschlossen, einzelne derselben dicht damit
An zwei Stellen fand er auch Diphtheriebazillen im Lumen der
ı, jedoch nur vereinzelt und jedenfalls in viel geringerer Zahl,
gleichzeitig vorhandenen Pneumokokken. Somit scheint es, dass
er die Diphteriebazillen als Epiphyten anzusehen sind. Auf Grund
zten, in diese Kategorie gehörenden Arbeit wäre doch dem
riebazillus die Fähigkeit eine selbständige entzündliche Affektion
urufen, eigen; es ist dies die Publikation von Kutscher (71).
er untersuchte die Organe von 10 Diphtherieleichen in Schnitt-
ten, welche er nach einem etwas modifizierten Gram'schen Ver-
gefärbt hatte. In Schnitten von bronchpneumonischen Herden
Diphtheriebazillen nach. Dieselben lagen meist in den mit zelligem
te erfüllten Alveolen und waren gewöhnlich in den Zellen einge-
n. Häufig wurden daneben auch Kettenkokken gefunden.
n den perivaskulären Lymphräumen fanden sich die Diphtherie-
, weniger beteiligt waren die Bronchieen und ganz frei von Bak-
var das normale Lungengewebe. Als Infektionsmodus der Lungen-
n kommt in erster Linie die Aspiration inbetracht, in zweiter die
bahnen. (Verfasser konstatierte die Bazillen einmal in einem
chnitte, einmal auch in der Leber). Es ist nach ihm wahrschein-
ss bei der bronchopneumonischen Herdbildung die Einwanderung
htheriebazillen das Primäre ist. —

mit wäre die Litteraturübersicht geschlossen; aus derselben können
liessen, dass die Lungenaffektion bei Diphtherie mit der primären
n in keinem direkten ätiologischen Zusammenhange steht und
der weitaus grössten Mehrzahl der Fälle der Streptococcus pyogenes
eger derselben ist; es kommen aber auch Symbiosen vor, welche
tzündlichen Prozess in der Lunge verursachen. Die sekundären
rganismen gelangen in die Lungen entweder aus dem Blute (bei

bestehender Sepsis, Streptokokkus, Staphylokokkus), oder es hand
um Einwanderung derselben von der Mundhöhle aus (Pneumo
Pneumobazillus, pyogene Kokken), oder auch nach Thomaye
unseren Anschauungen können verschiedene Mikroorganismen du
Aspiration fremdartiger Stoffe, und dies besonders bei tracheo
Diphtheriefällen, in die Lungen gelangen und hier associativ ei
zündung verbreiten.

Ob neben dem auch der Diphtheriebazillus eine selbständige
monie zustande bringen kann, ist nach den obenerwähnten Arbeite
mit Sicherheit zu entscheiden, da dieselben nie allein gefunden
höchstens sprechen die nur mikroskopisch untersuchten Fälle von Ku
für diese Meinung. In dieser Hinsicht werden wir kaum einen p
Beweis erlangen, da ja doch bei forcierter Inspiration, — wie sie d
Tracheobronchodiphtherie besteht, — durch den Luftstrom versc
Bakterien von der Mundhöhle oder der Oberfläche der Membranen
eventuell durch den Diphtheriebazillus affizierten Lungen- Partieen g
können, und diese möglicherweise sekundär eingedrungenen Mikro
men machen dann die Entscheidung unmöglich, ob wirklich die Dip
bazillen die primären Erreger der Pneumonie sind.

## IV. Pneumonia morbillosa.

Cornil, Babes und Thaon kaben in den lobulären Her
Morbillen Kokken gefunden. Ebenso Tobeitz (73), welcher den
skopischen Befund von 7 Fällen von Masernpneumonie beschreibt.
nekrotischen Herden der lobulären Pneumonie, sowie in den kl
Bronchieen und deren Umgebung gelang es ihm 3mal Kokken
weisen, die teils zu Haufen, teils zu Ketten aneinander gelagert
und sich mit Löfflers Methylenblau deutlich färbten. Da diese
mit Nekrosen der Pharynx- und Larynxschleimhaut kompliziert
so deuten dieselben auf die Möglichkeit hin, dass die betreffenden
von den Herden des Pharynx und Larynx aus inspiriert wurden.

In Kultur sowohl, als im Schnitt erhielt Guarnieri (74) aus der
eines an Bronchopneumonie nach Masern verstorbenen Knaben den
kokkus, der sich morphologisch, wie im Tierversuche als identisch
Erysipelkokken herausstellte. Andere Mikroorganismen, speziell P
kokken, wurden nicht gefunden. Verfasser nimmt die sekundäre I
der Streptokokken an.

Queisner (l. c.) konstatierte in einem Falle von Bronchopne
nach Masern den Streptococcus pyogenes mit dem Pneumokokkus.

Mosny (l. c.) untersuchte 9 Fälle von Bronchopneumonie
Masern. In 5 Eällen von diesen, in denen jede weitere Komplikation

2 mal den Streptococcus pyogenes in Reinkultur, 1 mal den Pneumo-
in Reinkultur, 1 mal den Pneumobazillus Friedlaender in Rein-
ınd 1 mal einen nicht näher klassifizierten Streptokokkus. — In
len von Morbillen bei Tuberkulösen fand sich der Streptococcus
s in Reinkultur einmal, in Gemeinschaft mit dem Pneumobazillus
und einmal mit Pneumokokkus. In dem 9. Falle endlich, wo
htherie der rechten Ohrmuschel hinzutrat, wurde der Strepto-
ɔyogenes in Reinkultur gefunden. Daneben können sich Tuberkel-
in den lobulären Herden finden, welche bis zur Erkrankung an
n latent in den Drüsen vorhanden waren und welche in den durch
ernerkrankung geschwächten Organismus sich rasch vermehrten
nit auch lobuläre Entzündung der Lungen (Pneumonia caseosa)
e bringen können.

ɔn uns (75) wurden binnen der letzten Zeit alle Fälle von Pneu-
lie sich im Verlaufe oder nach der Rekonvaleszenz von Morbillen
elten, bakteriologisch und mikroskopisch untersucht. Es wurden
ɔn uns verschiedene Mikroorganismen gefunden und zwar: Pneumo-
Pneumobazillen, Streptokokken, Staphylokokken (selten), Bacillus
eus und der Pseudodiphtheriebazillus und dies manchesmal einige
inige zusammen. Es sei noch weiter erwähnt, dass nach unseren
ngen die Morbillenpneumonie 1 mal zerstreute, 1 mal zusammen-
e Herde bildet. Die sie hervorrufenden Bakterien stammen höchst-
einlich aus der Mundhöhle oder dem Darmtraktus und somit
es sich um Autoinfektion, die in einem durch die Maserner-
g disponierten Körper ähnlich, wie bei anderen Infektionskrank-
n den Lungen zustande kommt. Es ist aber auch möglich, dass
manchmal um eine neue zufällige Infektion handelt, die sich im
e der Morbillen in den Lungen entwickelt; hier aber könnte dann
vöhnliche kroupöse Pneumonie entstehen.

## V. Pneumonie bei Scarlatina.

i den früher erwähnten Krankheiten stellen sich sekundäre Prozesse
Lungen gewöhnlich am Ausgange der Krankheit ein, wenn der
nus wirklich abgeschwächt ist. Bei Scharlach kommt gerade das
il vor: Die bösartigsten Komplikationen — und unter ihnen auch
ımonie — gesellen sich hier schon im Beginne der Krankheit zu
ren oft bald den Exitus letalis herbei. Diese sekundäre Infektion
ırlach wird fast immer durch den Kettenkokkus bewirkt und nur
lurch andere Bakterien. Der Eintritt der Streptokokken in die
kommt zustande

1. durch den primär entzündeten Rachen, von wo aus sie du Lymphbahnen weiter schreiten und in das Blut übergehen mit können wir eine hämatogene Pneumonie unterschei
2. oder durch die direkte Aspiration derselben im Rache Trachea konstant bei Skarlatina verweilenden, Aspira pneumonie.

Dass die Streptokokken so konstant bei den Pneumonieen bei lach vorkommen, hängt wahrscheinlich damit zusammen, dass Streptokokken fast konstant bei Scharlachkranken im Blute und i Organen gefunden wurden, sodass manche Autoren (Klein, Babe ihre ursächliche Beziehung zur Skarlatina supponieren. Die Befun Streptokokken bei Pneumonie dieser Kategorie sind nichts seltenes, über sie in der Litteratur nur wenig referiert wird.

So hat Marie Raskin (76) in ihren Untersuchungen, die zu scheidung der Frage, ob die Streptokokken bei Skarlatina au sekundäre Infektion zurückzuführen sind, oder ob sie als alleinige der Skarlatina anzusehen sind, gemacht wurden, in bronchopneumo Herden Streptokokken gefunden, mikroskopisch und durch die die jedoch aber mit anderen Bakterien verunreinigt waren.

Weiter referiert Mosny (l. c.) über einen Fall von skarla Bronchopneumonie, in welchem er den Streptococcus pyogenes in G schaft mit Staphylococcus pyog. aureus gefunden hat.

## VI. Pneumonie nach Tussis convulsiva.

Diese kann entweder auf sekundärer Infektion beruhen oder nach Ssemetschenko (77) zu beurteilen, von den uns bisher bek Formen von Pneumonie ganz verschieden sein.

Ssemetschenko hat nähmlich in den bronchopneumo Herden (sowie im Blute und anderen Organen) in grosser Men Afanasiew'schen Keuchhustenbakterien erwiesen. Derselbe mein diese Bakterien für den Keuchhusten spezifisch sind und dass die plikationen bei Tussis convulsiva von einer bedeutenden Vermehru Bakterien im Auswurfe begleitet sind. Dass diese Bakterien bei der hustenpneumonie als spezifisches Agens fungieren können, scheint gründet zu sein, da dieselben bei experimenteller Infektion an Hunden und Kaninchen neben anderen auch die Bronchopneumo folge haben.

Anderer Meinung ist Haushalter (78), der im Blute von Keuchhusten erkrankten Kindern, bei denen sich sekundär eine B pneumonie entwickelt hatte, den Staphylococcus pyogenes aureus ge hat. Verfasser hält sowohl die allgemeine Infektion als auch die B

nie für bedingt durch diesen Mikroorganismus. Mit Rücksicht auf ischen Erscheinungen spricht sich der Autor dahin aus, dass die pneumonie früher aufgetreten war, als die allgemeine Infektion, letztere erst durch die Bronchopneumonie bedingt war. Somit wir vermuten, dass es vielleicht in diesem Falle überhaupt keine onvulsiva gewesen ist.

s Gesagte eliminiert aber nicht die Möglichkeit, dass im Verlaufe chhustens bei der konstanten Entzündung der Schleimhäute der e und Bronchieen leicht eine Pneumonie entsteht, die durch Einng der Mikroorganismen aus der Mundhöhle (Pneumokokkus, kokken) verursacht ist; es kann aber auch bei dem häufigen Erzur Aspiration fremdartiger Stoffe gelangen und somit eine Pneux ingestis zustande kommen.

## VII. Streptokokkenpneumonie.

Selbständige Streptokokkenpneumonieen werden von nzösischen Autoren als: Pneumonie infectieuse bezeichnet elben zeichnen sich durch schwere allgemeine Erscheinungen aus. men als akute Lobärpneumonieen vor, möglicherweise aber auch läre. Es ist ferner nicht unwahrscheinlich auf Grund der Aussetzungen Weichselbaums (l. c.), dass mitunter auch bei der kroupösen Pneumonie nebst dem Pneumokokkus der Streptoyogenes, — mit welchem Weichselbaums Streptococcus pneuganz übereinstimmt — gefunden werden kann. In solchen Fällen r Ansicht Weichselbaums kommt dieser Streptokokkus in der rst sekundär zur Entwickelung.

Bestimmtheit können wir behaupten, dass selbständige primäre okkenpneumonieen existieren und dies hauptsächlich bei Erysipel, urch die erysipelatöse Infektion zustande kommen. Es kann wohl ipelatöse Virus lokalisiert sein auf den Schleimhäuten des Pharynx ynx, man spricht aber, wie in Thomayers Pathologie und (l. c.) erwähnt wird, von erysipelatöser Entzündung der Lungen nn, ohne Rücksicht, ob sie verursacht wurde durch die Rotlaufn oder nicht, wenn die Entzündung einen Teil der Lunge nach eren langsam befällt.

müssen auch die Fälle von Strauss (1879) und Mosny (1890) werden von primärer erysipelatöser Pneumonie, die sich ohne ysipel entwickelten. Es berichtete nähmlich Mosny (79) in der der Académie de Médecine über einen Diener, der während der eines an Gesichtsrose erkrankten Herrn an Pneumonie erkrankte zwei Tagen starb. Bei der Obduktion fand sich ein broncho-

pneumonischer Herd, aus welchem Mosny nur einen Strept
züchtete, dessen Identität mit dem Erysipelkokkus durch Impfung
gestellt wurde.

Es sei ferner anf die Publikation Lucatello (80) hingewiese
fasser untersuchte 14 Fälle von fibrinöser Pneumonie, indem er z
dem 3. und 7, Tage der Krankheit mit einer Pravaz'schen Spritz
die Brustwand Lungensaft aspirierte und denselben auf Agar u
serum kultivierte, In 5 Fällen wurden auch mit demselben Mater
versuche gemacht. Das Resultat war folgendes: In 7 Fällen wurde
der Streptococcus pyogenes, in 2 Fällen der Streptokok
dem Staphylococcus pyogenes aureus zusammen, in 5 Fällen al
Pneumokokkus konstatiert. Interessant ist, dass, mit Ausnahm
Falles, die Streptokokken nur in den Wintermonaten, der Pneumo
ebenfalls mit Ausnahme eines Falles, in den Frühjahrsmonaten g
wurde. Die Streptokokkenpneumonieen verliefen durchweg ungün
Diplokokkenpneumonieen durchweg günstig. (In dieser Publika
nicht bemerkt, ob nur Strickkulturen in Agar gemacht, oder auch
gegossen wurden. Weiter wäre zu wünschen gewesen, dass d
versuche in allen Fällen zu Hilfe gezogen worden wären. D
Pneumokokken können ja auch in Ketten liegen und somit k
Irrtum zwischen den Pneumo- und Streptokokken entstehen; freili
man, wenn es um Pneumokokkenpneumonie sich handelt, hie un
den Präparaten die typische Diploform, man muss aber trotzdem
Diagnose sehr vorsichtig sein.)

Finkler (l. c.), der mehrfach Mitteilungen über die von
»Streptokokkenpneumonie« oder »zellige Pneumonie« bezeichnet
der Lungenentzündung gemacht hat, beschreibt im Ganzen 35 F
Streptokokkenpneumonie (4 fibrinöse Pneumonieen), worunter der
kokkus 8mal in Reinkultur gefunden wurde. Hierzu muss aber
werden, dass diese Resultate nur durch Kulturen erhalten wurde
lässt sich aber der Pneumokokkus, auch in den Fällen, wo er a
gewöhnlichen Nährboden nicht gewachsen war, noch durch e
experiment nachweisen, und somit sind die Untersuchungen Fi
nicht ganz einwandsfrei.

Ferner fand Netter (l. c.) besonders in Pneumonieen der
den Streptococcus pyogenes; derselbe kann nach Netter sowohl
als grössere Entzündungsherde erzeugen. Diese Fälle sind aber e
nicht recht in diese Kategorie zu rechnen, da dieselben Netter
sächlich nach Infektionskrankheiten konstatiert hat.

Wassermann (l. c.) beobachtete einige Fälle von Pneum
denen es sich um einen Streptococcus longus handelte. In 2 Fä

en die Erkrankungen in ihren äusseren Erscheinungen sehr an
kulose. Allmähliche Entstehung des Leidens, Abmagerung der
ten, Schweisse etc. sprachen durchaus für deren Vorhandensein.
end einigemale die Abwesenheit der Tuberkelbazillen in dem reich-
eiterigen Sputum zu Zweifeln an jener Diagnose berechtigte, war
deren Fällen die Erfolglosigkeit einer bezüglichen Untersuchung
die Spärlichkeit des Auswurfes genügend erklärt. Sichere Merk-
für die Unterscheidung gewährten indessen das Ausbleiben der
ion nach Tuberkulinjektionen und der Nachweis von Streptokokken
uswurf in Reinkulturen oder doch in grosser Menge. Fälle dieser
eichneten sich auch durch einen eigentümlichen Fieberverlauf aus.
harakteristische »Streptokokkenkurve« war entsprechend den zahl-
n Intermissionen und Remissionen des Fiebers reich an spitzen
n. Die Temperaturerhöhungen traten immer ganz plötzlich ein, und
zuweilen, aber keineswegs regelmässig, vom Frost begleitet. Die
heit nahm in diesen Fällen einen langsamen Verlauf, endete jedoch
n Genesung.

3. Am häufigsten kommen Streptokokkenpneumonieen nach und bei
ionskrankheiten, wo sie zustande kommen können durch eine
däre Infektion entweder aus der Mundhöhle oder durch die Blut-
Wir wollen auf die vorgehenden Kapitel der Pneumonie hinweisen
zwar bei Typhus, Influenza, Diphtherie, Morbillen, Skarlatina und
convulsiva, wo wir die Streptokokken entweder allein oder mit
en Organismen angetroffen haben. Nebendem kann man dieselben
tieren nach Erysipel, Puerperalsepsis und Omphalitis. Dass In-
n der Nabelwunde nicht selten zur allgemeinen Erkrankung bisweilen
dlichem Ausgang führt, ist aus einer Arbeit von Eröss ersichtlich,
hnliche Fälle von Bakteriämie der Neugeborenen sind von Tavel und
vain (81) beschrieben; in den letzten wurde der Streptokokkus
skopisch und kulturell in den affizierten Lungen konstatiert.

Die Streptokokkenpneumonie kann weiter zustande kommen durch
ation fremder Körper (Fremdkörper- und Schlundpneumonie); in
n Falle ist der Charakter der Pneumonie ein eiteriger, der später
gangränös sein kann. Neben Streptokokken ist es selbstverständlich,
uch andere Mikroorganismen hier intervenieren können.

Auch die septischen Formen von Pneumonie bei Kindern, wo die
ion durch die Blutbahn ausgeschlossen ist, können durch Aspiration
hen und dieselbe kann bei der Geburt zustande kommen und haupt-
ch, wenn die Mutter infiziert ist. Dieselben sind am häufigsten bei
okokkenpneumonieen. Ebenso die infektiösen Bronchopneumonieen
indern die enterogenen Ursprungs sind.

Endlich ist auch die Pneumonia purulenta pleurogenes, w
bei Kindern im Verlaufe der eiterigen Pleuritis vorkommt, gewöl
durch Streptokokken bedingt, Die Pneumonieen infolge von V
infektionskrankheiten brauchen nicht, wie man es erwarten würde,
Streptokokken vorgerufen sein, sondern neben anderen auch von Pn
kokken. [Babes und Stoicescu (82)].

Experimentell können wir uns sehr leicht von der Fähigkei
Streptokokken, die Pneumonie hervorzurufen, überzeugen durch intrav
oder anderweitige Injektion der Kulturen, wie es ja im Einklange mi
Untersuchungen zahlreicher Autore steht. Wir wollen hier nur au
Publikation von Prudden und Northrup (l. c.) hinweisen, welche e
mentell durch Injektion von Bouillonkulturen der Streptokokken i
Trachea von Kaninchen eine Bronchopneumonie hervorzurufen vermo
Streptokokken lagen teils frei, teils in Zellen eingeschlossen; im Blut
anderen Organen konnten sie nicht nachgewiesen werden.

Das häufige Vorkommen der Streptokokken im Munde und a
weitige Erkrankungen der Respirationsorgane erklärt uns die Häuf
der Streptokokkenpneumonie.

## VIII. Staphylokokkenpneumonie.

Diese sind durchwegs sekundäre Pneumonieen und somit gilt
ihnen teilweise das, was bei der Streptokokkenpneumonie ad b) ange
wurde. Was die Gattung anbelangt, so ist es der Staphylococcus
aureus und dann der albus. Ob zwar diese bei normalen Verhältn
und bei nicht pneumonischen Zuständen an den Eingangspforten un
den Atrien des Respirationstraktus hauptsächlich, dann in den Ton
normaler Weise häufiger als Streptokokken angetroffen werden, und
manchmal in bedeutender Anzahl, so sind doch die Staphyloko
pneumonieen viel seltener als jene durch die Streptokokken hervorger
Pneumonieen. Die Staphylokokken kommen entweder allein oder
anderen Mikroorganismen zusammen vor.

## IX. Verschiedene einzelne Bakterienbefunde bei Pneumonie.[1])

### 1. Bacillus pneumonicus agilis (1885).

Bei experimentell erzeugter Vaguspneumonie bei Kaninchen
Jens Schou (83) drei Bakterienarten näher studiert, von denen abe
eine imstande war, einen der Vaguspneumonie bei Kaninchen ähnl
Prozess zu erzeugen. Bei Menschen konstatierte dieselbe Art der Pneu

[1]) Die Publikationen von Artigala und Pane wurden nicht respektiert, weil si
einwandsfrei sind. Vielleicht handelte es sich in beiden um Pneumokokken oder P
bazillen.

ann (84). Es handelte sich um eine im Verlaufe von Variola
etene lobäre fibrinöse Pneumonie, in welcher Neumann diese
enart mikroskopisch und durch Züchtung nachgewiesen hat, aber
dem Pneumokokkus, der an Menge bedeutend überwog. Dieser
dicke Bazillus fand sich auch in den Organen des Verstorbenen.
zillus entfärbt sich mit Gram. Um ganz sicher zu sein, dass die
menschlichen Pneumonie gewonnene Bakterienart mit dem Bazillus
:hou identisch ist, vagotomierte Neumann ein Kaninchen und
ach dem Tode des Tieres Plattenkulturen an, an welchen er den
n Bazillus rein kultiviert hat. Durch Injektion in die Trachea, in
ura und Lunge, intravenös, und durch Inhalationen von Reinkulturen
:en Kaninchen und gehen unter pneumonischen Erscheinungen (von
ben Verhalten wie Vaguspneumonie) zu Grunde. Ausserdem ist
npfänglich die Maus, weniger das Meerschweinchen. In den Krank-
odukten, auch im Blute, in der Milz, Leber und Niere waren die
n in grosser Menge vorhanden.
chou hat seinen Bazillus einmal auch in der Mundflüssigkeit eines
en Kaninchens gefunden, während Neumann denselben im Munde
nschen bisher nicht nachweisen konnte.

2. Bacillus pneumoniae (1889).

lein (85) hat bei 4 Individuen in einer Epidemie von einer der
lichen kroupösen Pneumonie ähnlichen, jedoch nicht mit ihr über-
menden Krankheit in dem zähen, leicht bräunlich oder gleichmässig
ussehenden Sputum und dem Lungensafte kurze ovale Stäbchen
offen. Ebenso bei einer Lungenentzündungsepidemie unter Mäusen
eerschweinchen. Der erwähnte Bazillus, welcher durch die Gram'sche
e entfärbt wird und experimentell eine Lungenentzündung hervor-
t nach unserer Ansicht keine selbständige Spezies, und stimmt höchst-
heinlich mit dem Friedlaender'schen Pneumobazillus überein.

3. Ein von Mosler (86) gefundener Bazillus (1889)

bei einer Hausepidemie in einer Arbeiterfamilie von Lungen-
dung konstatiert. Derselbe ist dem Bazillus der Kaninchenseptikämie
hnlich und dekoloriert sich mit Gram. Übertragungsversuche der
gfachsten Art ergaben ein negatives Resultat.

4. Bacillus pneumosepticus (1889).

ieser feine, kurze Bazillus wurde von Babes (87) in der Schleim-
es Pharynx und Larynx, in der Lunge, der Leber, der Niere und
te eines an septischer Pneumonie verstorbenen Individuums kon-
. Nach minimalster subkutaner Injektion gehen Tiere unter septischen

lobaris selbständig hervorgerufen zu haben. Selbst jene lobuläre
der Pneumonia caseosa scheint nicht einzig und allein der Effe
Tuberkelbazillus zu sein. Denn erwägen wir nämlich, dass die bei
grössere Zahl der Fälle jener so häufigen Pneumonia caseosa lob
die gewöhnlich in den unteren Lungenlappen lokalisiert ist, dur
Aspiration erweichter Massen aus den in den oberen Lungenlappen sit
Kavernen verursacht wird, so müssen wir zugestehen, dass durch
Aspiration der Massen aus den Kavernen auch andere gewöhnlich
dem Tuberkelbazillus Kochs in den Kavernen sich aufhaltenden Mik
insbesondere Pneumokokken, Staphylokokken und Streptokokken as
werden. Diese rufen dann vielleicht gemeinsam mit dem Tuberkelb
jene Pneumonie hervor und verschlimmern dadurch den Verla
Tuberkulosis.

Ähnliche Meinung äussert Arribat (93) und Ortner (94).

Arribat meint, dass die mikrobischen Genossenschaften bei
kulosis äusserst oft vorkommen und am häufigsten trifft man den B
pyogenes und Pneumokokken. Die Tuberkulosis begünstigt dur
Wirkung ihren löslichen Produkte, wie durch die Veränderungen,
sie in den Organen herbeigeführt, das Vordringen und die Verme
dieser Keime. Die sekundären Infektionen verschlimmern im allge
die Tuberkulosis und sind oftmals die Ursache des Todes. Bei d
handlung Schwindsüchtiger hat man ihnen ganz besonders Rechnu
tragen, wie sie denn durch prophylaktische Maſsregeln zum Teil ver
werden können. Dies steht in vollem Einklange mit unseren Anschau
jedoch halten wir für nützlich, darauf hinzuweisen, dass die Bezeic
»sekundäre« Infektion in diesem Falle ganz unrichtig gebraucht wi
handelt sich um keine sekundäre Infektion, sondern um eine Mischinf
die durch associative Wirkung beider Organismen zu stande komm

Ferner hebt Ortner in der Publikation seiner Untersuchungen
Lungentuberkulosis als Mischinfektion« hervor, das die käsigen
ätiologisch nichts anderes sind, als durch den Pneumokokkus vorerst
monisch affizierte Lungenalveolengruppen, in welchen nachträgli
vorhandenen Tuberkelbazillen das zellige Exsudat in Verkäsung b
und somit wäre die Bezeichnung »käsige Pneumonie« und »infi
Lungentuberkulosis« durch die Bezeichnung »tuberkulisierende kon
Bronchopneumonie« zu ersetzen. Ortner fand stets den Pneumok
in den vom entzündlichen Exsudate erfüllten Lungenalveolen, währe
Tuberkelbazillus nur in jenen Gewebspartien konstant zur Beoba
gelangte, die bereits histologisch sich als tuberkulös affiziert erwiese

Dem gegenüber steht die Beobachtung von Falk (95), welcher
Fälle von äusserst frischer, käsiger Pneumonie unter Lubarschs L

uchte, die frühzeitig zur Sektion gelangten, wo ausser wenigen kelbazillen andere Mikroorganismen überhaupt nicht aufzufinden .

Weiter opponieren den Anschauungen Ortners A. Fraenkel und e (96). Diese Autoren haben bei Kultivation der Tuberkelbazillen en Sputis nach dem Vorgange von Koch und Kitasato gefunden, das tuberkulös-pneumonische Sputum auf dem Höhestadium der Erung keine anderen Bakterien zu enthalten braucht, als Tuberkeln. Dasselbe bestätigten die genannten Autoren durch Experimente.

Unsere Untersuchungen in dieser Richtung sind aber spärlich, so dass cht mit voller Sicherheit behaupten wollen, es handle sich in jenen von Pneumonia caseosa um einen kombinierten Prozess; das aber wir nach unseren Erfahrungen für sicher, dass die Pneumonia a nicht immer ausschliesslich auf die Wirkung des Tuberkelbazillus zuführen ist.

Dem entgegen kann man vorbringen, dass Buchner und Lubarsch sen haben, dass eitrig-exsudative Entzündung auch durch den Tuberkels hervorgerufen werden kann, und Falk gezeigt hat, dass fast in Tuberkel fibrinöse Exsudationen eine Rolle spielen.

Endlich will ich noch bemerken, dass wir eine echte durch Pneumon erregte Pneumonia crouposa und dabei eine treffliche Knötchenon gesehen haben. Möglich ist, dass es auch in diesem Falle zur nonia caseosa lobaris, natürlich durch Wirkung beider Mikroben geen wäre. Einen ebenso interessanten Fall einer Mischinfektion will ay (96) früher beobachtet haben; im Leben wurde croupöse Pneumonie Tuberkulosis diagnostiziert und im Sputum neben dem Friedr'schen Pneumobazillus der Koch'sche Tuberkelbazillus gefunden. ektion bestätigte die Diagnose.

b) Die Unverbürgtheit des syphilitischen Agens macht es unmöglich esem ätiologischen Bilde von dem *luetischen Entzündungsprozess* nonia alba) in der Lunge zu sprechen.

c) *Pneumonia malleosa* kann doppelter Art sein:

1. Entweder ist sie hervorgerufen durch den Bacillus mallei, der mit der inspirierten Luft, oder aus Herden, die in der Nase haften, oder auch durch die Blutgefässe in die Lunge dringt. Diese Pneumonie ist grösstenteils eitrigen Charakters und kann sich über den ganzen Lungenlappen erstrecken;
2. oder kann sich im Verlaufe des Malleus gewöhnliche lobuläre Pneumonie entwickeln, da ihr durch Hypostase ein zu ihrer Entwickelung günstiges Terrain bereitet wurde; eventuell kann sie auch septischer Art sein (Staphylo-, Streptokokken).

d) *Pneumonia actinomykotica:* Diese Entzündung, die anatomisch als eiterig-produktiver Prozess auftritt, wird durch Aktinokladothrix verursacht. Die Aufnahme geschieht entweder durch die Atmungsluft, und es kann in den Fällen, wo der aktinomykotische Herd mit einem Bronchus kommuniziert, durch Aspiration die Verbreitung geschehen, oder es erfolgt die Invasion in die Lunge, bei cervikaler und maxillarer Form der Aktinomykosis, durch die Lymphgefässe oder durch Aspiration. Von den Brustwirbeln schreitet der Prozess ins Mediastinum posticum und von hier gelangt er in den Hilus der Lunge. Sekundäre Pneumonia aktinomykotica unterscheidet sich durchaus nicht von der primären Pneumonie. Pneumonia actinomykotica würde von zahlreichen Autoren beschrieben.

## Lungenentzündungen durch pleomorfe Bakterien und Pilze hervorgerufen: Pneumomykosen.

Am häufigsten ist der Aspergillus (glaucus, fumigatus und niger) der Erreger dieser Affektion: Pneumomykosis aspergillina; daneben wurden aber auch Aspergillus fumigatus (Kohn), Oidium (Pneumonia oidica) und Leptotricheen (Pneumonia leptotrichica) konstatiert.

Nach der Ansicht Baumgartens handelt es sich sämtlich um Lungenerkrankungen, die nicht primär durch die vorhandenen Pilze, sondern durch anderweitige Ursachen bedingt waren, in denen die Aspergilluswucherungen erst sekundär, in zuvor abgestorbenen Gewebe zur Ansiedelung kamen und sich auch darnach selbständig nur unerheblich an der weiteren Zerstörung des Lungenparenchyms beteiligten.

11.

# Lepra.

Von

**E. Finger,** Wien.

---

## Litteratur.


1. Arning, Zur Frage der visceralen Lepra. IV. Congress der deutschen dermat. Gesellschaft. Breslau 1894.
2. Arning und Nonne, Weiterer Beitrag zur Klinik und Anatomie der Neuritis leprosa. Virchows Archiv, Bd. CXXXIV.
3. Beaven Rake, Viscerale Tuberkulose bei Lepra. Lancet 1893.
4. Bulkley, Die Nichtkontagiosität der Lepra. Philad. med. Record 1892.
5. Campana, Eiterkokken und Leprabazillen gleichzeitig in einem Falle von Nervenlepra. Clinica dermosifilopatica di Roma 1894, 3.
6. Crane, A., Lepra und Fischnahrung. Philad. med. Record 1892.
7. Dehio, Über die Erkrankung der Nerven bei Lepra anaesthetica. Naturforscher-Versamml. in Nürnberg 1893, Section f. Dermatologie.
8. Fitsch, Die Ätiologie der Lepra. Philad. med. Record 1892.
9. Hansen, G. und Looft, C., Die Lepra vom klinischen und pathol.-anat. Standpunkte. Biblioteca medica, D. II, 1894, 2.
10. Joelson, Über die Erkrankung des Gefässsystems bei Lepra. Inaug.-Diss. Dorpat 1893.
11. Liè, H. P., Zur pathologischen Anatomie der Lepra. Archiv f. Dermat. u. Syphilid., XXIX, 1894, 3.
12. Lorand, A., Mitteilungen über die Lepra in Schweden und Norwegen. Wiener med. Wochenschr. 1894.
13. Neisser, A., Demonstration eines Leprakranken. Vortrag in der schles. Gesellsch. f. vaterländ. Cultur, März 1894.
14. Pellizzarri, C., Betrachtungen über einige Leprafälle. Clinica dermosifilop. di Firenze 1893, 1.
15. Reisner, A., Ein Beitrag zur Kontagiosität der Lepra. Monatshefte f. pract. Dermatol. XVIII, 1894, 4.
16. Schäfer, R., Zur Frage der visceralen Lepra. IV. Congress der deutschen dermat. Gesellsch. Breslau 1894.

Wohl die hervorragendste Erscheinung auf dem Gebiete der Lepralitteratur ist die klinische und pathologisch-anatomische Studie von Hansen und Looft (9), eine kurze aber inhaltsreiche Monographie der Lepra. Von klinischen Mitteilungen sei nur hervorgehoben, dass die Verfasser zwei Formen des Verlaufes der Lepra tuberosa kennen. In der einen, bösartigen Form, folgen sich die Nachschübe rasch, Gesicht und Extremitäten werden verunstaltet, die Cornea trüb, Zunge und Pharynx infiltriert, ulceriert, die Stimmritze verengt. Kolliquative Diarrhöen, Tuberkulose, Nephritis, Amyloidentartung von Leber, Milz und Nieren sind die Todesursachen. Diesem malignen Verlauf steht, wenn auch relativ selten, ein benigner Verlauf gegenüber. Nachschübe kommen selten, bleiben aus, die Leprome gehen in Narben über und der Prozess kann für lange Zeit, ja dauernd ausheilen. Die Lepra an und für sich hat dann also keine so funeste Wirkung auf den Patienten. Neben der Tuberkulose, die die Verfasser in 40 % ihrer Fälle von Knotenlepra durch die Sektion als Todesursache nachwiesen — die Verfasser geben eine Übersichtstabelle von 89 Sektionen tuberkulöser Lepra — ist Nephritis eine häufige Todesursache, dieselbe parenchymatös oder interstitiell, ist aber nicht bazillären Ursprunges, nicht lepröser Natur. Die Verfasser besprechen nun die Häufigkeit der Kombination von Lepra und Tuberkulose und die Differenzen beider Krankheiten. Der Unterschied von Lepra und Tuberkulose ist auch ohne Bazillennachweis leicht. Insbesondere ist die lepröse Erkrankung der Lymphdrüsen von der tuberkulösen sehr verschieden und da die Verfasser nie Gelegenheit hatten, eine lepröse Erkrankung der Bronchial- und Mesenterialdrüsen nachzuweisen, so schlossen sie daraus schon aprioristisch, dass es keine Lungen- und Darmlepra gibt und fanden diese Annahme durch ihre Sektionen bestätigt. Histologisch unterscheiden sich der miliare Tuberkel und das Leprom sehr scharf. Im Miliartuberkel findet man Riesenzellen und käsige Degeneration, die bei dem Leprom fehlen. Wohl gibt es im Leprom mehrkernige Zellen, nie aber Riesenzellen mit randständigen Kernen. Ferner ist der Tuberkel gefässlos, das Leprom gefässreich, der Tuberkel zerfällt käsig, das Leprom nie. Die Ähnlichkeit der Tuberkel- und Leprabazillen ist sehr gross, tinktorielle Unterschiede gibt es nicht, wohl aber findet sich der Tuberkelbazillus im Gewebe vereinzelt, die Leprabazillen stets in Klumpen und Haufen. Auch wenn ein Organ gleichzeitig von Lepra und Tuberkulose befallen ist, kann man die zwei Affektionen doch leicht auseinanderhalten. Die Verfasser leugnen das Vorkommen einer leprösen Affektion der Lungen, des Darmes, der Knochen, der Nieren. In zweifelhaften Fällen empfehlen die Verfasser die Untersuchung der zugehörigen bronchialen oder mesenterialen

Lymphdrüsen. Der Nachweis von Tuberkeln und käsigen Zerfalls in diesen sei ein untrüglicher Beweis, dass es sich auch bei dem betreffenden Organe um Tuberkulose handle.

Die Verfasser besprechen nun den Bau des Leproms, die braunen Schollen in demselben, die sie als Haufen zerfallener Bazillen auffassen, betonen, dass die Leprabazillen in den Lepromen stets in Zellen liegen, sich auch endocellulär vermehren und geben dann die anatomischen Charakteristiken der von ihnen anerkannten leprösen Visceralerkrankungen von Hoden, Leber, Milz, Lymphdrüsen und Nerven.

Die Lepra anaesthaetica betrachten die Verfasser nur als eine Variante derselben Krankheit, da sie auch hier stets den Leprabazillus nachweisen können. Die Nerven leiden bei dieser Form am meisten. Die Neuritis beherrscht das Krankheitsbild. Die Hautaffektion ist auch hier eine bazilläre, die Flecken der Lepra anaesthetica sind ihrem Bau nach wahre Leprome, es handelt sich nicht um Trophoneurose. Die Hautaffektion geht der Neuritis voran oder paralell. Die Verfasser bringen dann 36 Fälle von Sektion der Lepra anaesthetica, davon in 13 Fällen (40%) Kombination mit Tuberkulose. Die bei anästhetischer Lepra häufigen Gelenkleiden sind teils tuberkulöser, teils trophischer, nie aber lepröser Natur. Die Lepra anaesthetica ist aber charakterisiert durch vom Leprabazillus erzeugte Haut- und Nervenveränderungen mit sekundären trophischen Störungen der Muskeln, Knochen und Sinnesorgane. In einigen Gegenden Norwegens wiegt die knotige, in anderen die anästhetische Form vor. Die Lepra ist nach Ansicht der Verfasser nicht erblich, aber kontagiös und werden mehrere Fälle mittelbarer Übertragung angeführt.

Die Frage der Kontagiosität der Lepra wird von mehreren Autoren abgehandelt. So bringt insbesondere Reisner (15) interessante Beispiele aus den Armenhäusern von Riga. Zwischen zwei Bewohnerinnen des Armenhauses in Riga, die sich 20 resp. 15 Jahre daselbst aufhielten, wird als Tisch- und Bettnachbarin vor 10 Jahren eine Lepröse einlogiert, mit der dieselben viel verkehren. 8 Jahre nachdem die Lepröse dazukam, erkranken beide an Lepra. In gleicher Weise erkrankt eine Gruppe von 4 langjährigen Insassinnen des Armenhauses, nachdem eine Lepröse von aussen dazukam. Hier verliefen zwischen dem Eintritte der Leprösen und dem ersten Auftreten der Lepra bei den 4 Gesunden 3—4 Jahre. In einem anderen Armenhause erkrankten von 300 Insassen 23 an Lepra. Nur bei vieren derselben war Lepra schon zur Zeit der Aufnahme nachweisbar. Bei den anderen 19 brach die Lepra erst im Krankenhause aus.

9 mal erkrankte die Bettnachbarin einer Leprösen, 6 mal war jahrelanger intimer Umgang mit einer Leprösen erwiesen.

Auch Lorand (13) bringt Dokumente für die Kontagiosität der Lepra aus dem Krankenhaus in Ferssò. So kauft ein Soldat eine Hose von einem Manne mit ulcerierten Lepraknoten am Unterschenkel und zeigt an derselben Stelle lepröse Geschwüre. Ein lepröser Mann heiratet eine gesunde Frau, diese und deren Vater erkranken an Lepra. Ein Bauer schläft ein Jahr lang mit einem Knechte mit offenen Lepraknoten in demselben Bette. Neun Jahre später bekommt der Bauer Lepra. Ein Mädchen aus leprafreier Gegend pflegte vor 5 Jahren einen leprösen Knecht und erkrankt nun an Lepra.

Auch Neisser (13), der den Arning'schen Impfversuch Keanus für nahezu beweiskräftig ansieht, spricht sich für die Kontagiosität der Lepra aus, gibt aber auch die Möglichkeit der Übertragung des Virus durch den Boden und die Nahrung zu. Dagegen widerspricht Bulkley (4) der Kontagiosität der Lepra und schliesst sich der von Hutchinson zuletzt am internationalen Berliner Kongress vertheidigten »Fischtheorie« an, der Ansicht, der Bacillus leprae gelange durch den Genuss roher, verdorbener Fische in den Organismus. Dieser Fischtheorie widerspricht Crane (6) vorwiegend mit historischen Gründen. Die Insulaner auf Hawai nährten sich altersher vorwiegend von Fischen, die meist roh verspeist werden. Seit 1820 beginnt die Kolonisation der Inseln durch die Europäer, die die rohe Fischnahrung grösstenteils abschaffen, Fleisch, Gemüse und Konserven einführen. Erst 1860, also 40 Jahre nachdem die Europäer mit ihren civilisatorischen Bestrebungen begonnen hatten, trat die Lepra auf und ist heute, wo rohe Fische kaum noch genossen werden, so häufig, dass auf 30 Kranke je 1 Leprafall kommt. Pellizzarri (14) kommt auf Grund seiner Erfahrung zu den Schlüssen: die Leprainfektion hänge nicht immer mit Mangel, Entbehrung und Elend zusammen; das Verlassen der Gegend nach erfolgter Infektion schütze nicht vor dem Ausbruch der Lepra; die Krankheit beginne oft mit einem Lokalaffekt, oft sofort mit einem Allgemeinausbruch; die Kontagiosität könne nicht geleugnet werden, doch tauchen auch Leprafälle ganz unvermuthet in bisher völlig leprafreier Gegend auf.

Fitsch (8) bespricht das eigentümliche Verhalten der Lepra zur Syphilis, aus dem er auf einen gewissen Zusammenhang schliesst. So erkranken Individuen, die früher syphilitisch waren und nicht behandelt wurden, wie Verfasser an 5 Beispielen illustriert, später häufig an Lepra. Dasselbe gelte von der ererbten Syphilis. In einem Falle erkrankten 5 Kinder eines syphilitischen Vaters und einer syphilitischen Mutter sämtlich an Lepra.

Lepröse sind gegen experimentelle Impfungen mit Syphilisvirus immun. Die Lepra ist nach Ansicht des Verfasser ebensowenig kontagiös, wie die tertiäre Syphilis.

In der Frage der visceralen Lepra, in der wir die Ansichten von Hansen und Looft schon kennen lernten, herrscht heute Meinungsverschiedenheit. Lie (11) steht auf dem Standpunkte, dass käsige Degeneration und typische Riesenzellen in Lepromen der Tuberkulose angehören und, wie die Befunde Riklis als sekundäre Tuberkulose aufzufassen seien. Dem gegenüber spricht sich Neisser (13) für die Existenz lepröser Visceralerkrankungen aus, auch in Lunge und Darm, die schon makroskopisch von der Tuberkulose abweichen. Arning (1) führte an der Hand von Spirituspräparaten die Frage von der Existenz der visceralen Lepra eingehender aus. Er weisst darauf, dass viscerale Erkrankungen bei den Sektionen Lepröser ungemein häufig gefunden werden. So fand er sie in 11 von 17 Sektionen. Das anatomische Bild sei auch von dem der Tuberkulose sehr verschieden. Insbesondere unterscheiden sich die miliaren Leprome der Serosa, die elevierte, derbe, undurchsichtige gelbe Knötchen darstellen, auffallend von den zart grauen durchscheinenden, in der Serosa flach eingesenkten miliaren Tuberkeln. Auch sei auffällig, dass er bei seinen Sektionen das Freibleiben der Gehirnhäute trotz ausgebreiteter Erkrankung der Viscera nachweisen konnte, während bei Tuberkulose gerade die Gehirnhäute frühzeitig und fast ausnahmslos ergriffen werden. Histologisch zeigen nur wohl diese miliaren Leprome eine auffällige Übereinstimmung mit Tuberkeln, sie zeigen nekrotische Herde mit geringer Gefässentwickelung, Riesenzellen mit einigen Bazillen, dazwischen Bazillen einzeln und in Gruppen.

Schäffer (16) der mikroskopische Präparate von Arnings Organen zeigte, weisst auf die Ähnlichkeit derselben mit Tuberkulose hin, die eine Deutung gegenwärtig noch erschweren, zeigt aber anderseits Präparate von typischen Hautlepromen mit typischen Riesenzellen.

Beaven-Rake (3) hat um die Frage, ob es sich bei den bei Leprösen gefundenen Visceralerkrankungen um Lepra oder Tuberkulose handle, zu lösen von den bei den Sektionen gefundenen Knoten in den Eingeweiden, der Lunge, den Bronchial- und Mesenterialdrüsen auf Tiere verimpfte und Resultate erhalten, die ihn zur Ansicht brachten, es handele sich in allen diesen visceralen Herden um Tuberkulose.

NB. Nachdem Hansen und Looft die Existenz einer leprösen Erkrankung von Leber, Milz, Hoden zugeben und nur die lepröse Erkrankung von Lunge, Darm, Nieren leugnen, so handelt es sich gegenwärtig nur um diese letzteren Organe. Anderseits sind die Befunde und

Impfungen Beaven Rakes nicht beweisend, wenn wie Hansen und Looft, Lie etc. es annehmen, Lepra und Tuberkulose so innig mit einander kombiniert sein können, dass jeder einzelne Knoten als Produkt einer Mischinfektion, des Lepra- und Tuberkelbazillus entstehen könnte. Denn naturgemäss wird bei der Verimpfung lepro-tuberkulöser Knoten auf Tiere nur die Tuberkulose aufgehen, der Schluss aber, ein solcher Knoten sei rein tuberkulöser Natur, dadurch noch nicht gerechtfertigt sein.

Der Referent.

Die seinerzeit viel discutierte Frage der Lagerung der Leprabazillen ist heute fast ganz von der Tagesordnung geschwunden. Hansen und Looft nehmen eine ausschliesslich endocelluläre Lagerung der Leprabazillen an, Lie (11) knüpft an die letzte Arbeit Kühnes, der für die Unna'sche Ansicht, die Leprabazillen lagerten nicht in Zellen, sondern in Lymphspalten und Saftkanälen eintrat, an, um an der Hand von Impfpräparaten von Nervenlepra nachzuweisen, dass auch bei dieser, sowie in allen anderen Organen die Leprabazillen in Zellen sitzen, die durch ihre Länge und Spindelform allerdings häufig für präformierte Lücken und Spalten angesehen werden könnten. Lie weisst auch auf die relative Reaktionslosigkeit der Zellen gegenüber den Bazillen hin. Es können sich selbst kleine Bazillenhaufen in einer Zelle finden, ohne dass diese verändert oder die Kerne in der Nachbarschaft merkbar vermehrt sein würden. Erst wenn eine grössere Menge von Bazillen in mehrere Zellen eingedrungen ist, beginnt eine stets nur auf die nächste Umgebung lokalisierte Vermehrung der Kerne durch Teilung.

Die Entstehung und Deutung der Lepra mutilans betreffend, fasst Neisser (13) dieselbe nicht als trophische, sondern als mechanisch-traumatische Läsionen der anaesthetischen und analgetischen Gliedmafsen auf. Campana (5) fand in einem Falle ausgebreiteter Lepra mutilans des rechten Beines bei einem Patienten, der septikämisch zu Grunde ging, in den als leprös erkrankt supponierten Nerven des Plexus femorocruralis histologisch nicht nur die Symptome der Nervendegeneration, sondern auch die akuten Neuritis und neben den Leprabazillen auch zahlreiche Eiterkokken zwischen den Fibrillen. Verfasser weisst auf die Möglichkeit der Bedeutung der Mischinfektion für die Lepra mutilans und gangraenoea hin. Arning und Nonne (2) weisen auf die oft auffällige Incongruenz zwischen der Intensität der klinisch nachweisbaren leprösen Neuritis und der durch sie bedingten trophischen Störungen hin. Ihre histologischen Untersuchungen belehrten sie, dass bei der leprösen Neuritis die Nervenfassern sehr spät und nur einem Teile nach zu Grunde gehen, insbesondere aber die absteigende sekundäre Degeneration spät auftritt, nur einen Teil des Gesamt-

querdurchschnittes befällt, woraus sich erklärt, dass die entsprechenden Muskeln geringe oder keine Atrophie zeigen. Dehio (7) fasst die Flecken der Lepra anaesthetica als primäre Leprome auf, die stets eintretende Neuritis sei sekundär, bedingt durch das Aufsteigen der Leprabazillen von den Saftspalten und Gewebslücken in die Hautnerven und deren Stamm. Joelson (10) kennt keine Erkrankung des Gefässsystems bei Lepra, beschreibt aber eine spezifische Erkrankung der kleinen Blutgefässe, Phlebitis und Periphlebitis leprosa, Wucherung der Intima und Adventitia im Leprom, besonders der Haut. Bazillen sind in derselben besonders im Endothel nachweisbar.

---

12.

# Venerisches Geschwür und Syphilis.[1])

Von

**E. Lang** und **G. Nobl**, Wien.

---

Einleitung.

Es würde dem .Plane dieser periodischen Zeitschrift widerstreiten, wollten wir die gesamte Pathologie und pathologische Anatomie der Syphilis und des venerischen Geschwüres bearbeiten; wir beschränken uns darum nur auf einzelne Abschnitte und zwar auf solche, die zum Teile wegen ihrer Bedeutung, zum Teile wegen neuer Forschungsergebnisse eine zusammenfassende Darstellung nicht nur rechtfertigen, sondern geradezu erheischen.

## 1. Venerisches Geschwür [Ulcus venerereum].[2])

Litteratur.


1. Lang, E., Das venerische Geschwür. 1887.
2. Roco de Luca, Il micrococco dell' ulcus molle. Gaz. degle osped. 1886, p. 38—41.
3. Auguste Ducret, Congres international de Dermatologie et de syphilidographie tenue à Paris au 1889. Compt. rend., p. 279.
4. Krefting, R., Über die für Ulcus molle spezifische Mikroben. Archiv f. Dermatol. u. Syphilis, II, 1892, S. 41.
5. Krefting, R., Sur le microbe du Chancre mou. Annales de Dermatol. et de Syphiligr. 1893.


---

1) Die Herren Autoren werden höflichst gebeten, Separatabdrücke einschlägiger Arbeiten an die Herren Referenten gelangen zu lassen.

2) Im Sinne E. Langs wird für diese venerische Affektion, die sonst unter mancherlei Bezeichnungen, als: Ulcus molle, weicher Schanker, Chancre mou etc. etc. bekannt ist, der Name: „Ulcus venereum“, „venerisches Geschwür“, gewählt.

6. **Unna, P. G.**, Der Streptobazillus des weichen Schankers. Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1892, S. 485.
7. **Dubreuilhe, W., et Lasnet**, Étude bacteriologique sur le chancre mou et sur le bubon chancreux. Archives cliniques de Bordeaux, Oct. et Nov. 1893.
8. **Chainisse, L.**, Contribution a l'étude bacteriologique du chancre mou. Annales de Dermatol. et de Syphiligr. 1894.
9. **Lang, E.**, Vorlesungen über Pathologie u. Therapie der Syphilis. 1895.
10. **Petersen, O.**, Ulcus molle. Archiv f. Dermatol. u. Syphil. 1894.

Dass die Genitalgeschwüre ihrem Wesen nach verschieden sind, war schon lange vor Ricord bekannt; Äusserungen hierüber finden sich bei John Hunter und noch prägnanter bei William Wallace, der dem Gegenstande auch experimentell zu Leibe ging.

Trotzdem konnte sich die Auffassung, dass es sich bei der venerischen Helkose um eine lokale Infektionskrankheit sui generis handle, der in der Pathologie der venerischen Erkrankungen ein eigener Platz einzuräumen sei, erst allgemeineren Eingang verschaffen, seitdem Bassereau, ein Schüler Ricords, im Jahre 1852 durch Konfrontationen sichergestellt hatte, dass die Syphilis durch Sekretübertragung von »indurirten Schankern« entstehe, während der »weiche Schanker« zwar übertragbar sei, doch keine Syphilis im Gefolge habe.

Obwohl nun die Dualitätslehre seither die herrschende geblieben ist, so giebt es doch auch heute noch einzelne Kliniker, die sich von der Anschauung nicht lossagen können, dass das venerische Geschwür und die Syphilis die Erscheinungen ein und desselben Kontagiums darstellen; doch ist es für sicher anzunehmen, dass auch diese nunmehr in der Minderzahl sich befindenden Beobachter ihre prinzipiellen und theoretischen Bedenken aufgeben werden, sobald der strikte Nachweis für das Vorhandensein von spezifischen Krankheitserregern des venerischen Geschwüres erbracht sein wird.

Die charakteristischen Merkmale, welche dem klinischen Krankheitsbilde des venerischen Geschwüres zukommen, lassen sich kurz in folgender Weise andeuten. Nach einer Inkubationsdauer von einigen Stunden, selten später als nach 2 Tagen, kommt an der Infektionsstelle ein von einem Halo umgebenes Knötchen zum Vorschein, das alsbald einen eiterigen Inhalt zeigt, d. h. sich in eine Pustel umwandelt. Nach Abstossung der Pusteldecke oder nach dem Abfallen der Borke, zu welcher der Pustelinhalt nur selten eintrocknet, kommt sofort ein vertieftes schmerzhaftes Geschwür mit unreinem Grunde und scharf zugeschnittenen zackigen, mitunter auch etwas unterminierten Rändern zum Vorschein.

Basis und Umgebung des venerischen Geschwüres weisen durch mehrere Tage die Zeichen einer akut entzündlichen Reaktion auf, welche so lange andauert, als das Geschwür sich vergrössert.

Das von dem Geschwüre abfliessende Sekret ist im stande, in der Umgebung ähnliche Geschwürsbildungen anzuregen, also zu Autoinokulationen zu führen. Aus diesem Grunde ist die Multiplizität des venerischen Geschwüres eine sehr häufige Beobachtung, und zwar in der Art, dass die Vermehrung successive erfolgt.

Die Ausheilung erfolgt erst dann, wenn das Geschwür sich gereinigt hat und die Zeichen der akut entzündlichen Reaktion geschwunden sind; ist einmal Überhäutung eingetreten, so ist, wenn kein »Ulcus atonicum«[1]) vorliegt, ausser der Narbe kein Zeichen des früheren Prozesses übrig geblieben, somit auch ein neuer Aufbruch an Ort und Stelle nicht mehr zu erwarten.

Eine Anschwellung der dem venerischen Geschwüre benachbarten Lymphdrüsen wird in der Mehrzahl der Fälle nicht angetroffen; wenn jedoch eine solche erfolgt, so steigert sich dieselbe gewöhnlich in ziemlich akuter Weise zu einer suppurativen Lymphadenitis, deren Eiter oft inoculabel sein kann.

Die an ein venerisches Geschwür im allgemeinen seltener sich anreihende Erkrankung der Lymphgefässe erscheint unter dem Bilde einer akuten Lymphangoitis: Es tauchen rote Striemen in der Haut auf, denen entsprechend in der Tiefe die schmerzhaft geschwollenen Lymphgefässe angetroffen werden. Abscedierungen derselben sind nicht ungewöhnlich, der hierbei gelieferte Eiter kann kontagiös sein.

Alle diese Merkmale beziehen sich aber immer nur auf typische Ulcera venerea — deren Erscheinungsweise und Verlauf durch mancherlei Einflüsse (mechanische, chemische u. a.) eine von der geschilderten abweichende Gestalt annehmen kann.

Der extragenitale Sitz des venerischen Geschwürs ist abgesehen von einer paragenitalen Lokalisation ein äusserst seltener; die Angaben von dem Vorkommen derselben im Bereiche der Mundhöhle, an der Zunge, den Tonsillen werden mit Recht angezweifelt.

Welcher Art nun das Virus ist, welches diesem Krankheitsprozess zu Grunde liegt, hat seit langer Zeit die Forscher beschäftigt, ohne dass es bis heute gelungen wäre, die ätiologischen Verhältnisse der venerischen Helkose in eindeutiger Weise klar zu stellen. Von mancherlei Versuchen sei hier nur erwähnt, dass Aubert das Virus bei einer Temperatur von

---

[1]) Unter „Ulcus atonicum" versteht Lang jene aus venerischer Ulceration, öfter jedoch aus mechanischen Insulten oder andere Schädlichkeiten hervorgegangenen Genitalgeschwüre. die platte anliegende Ränder, einen blassen ödematösen, meist leicht belegten Grund aufweisen, ein dünnes sparsames Sekret liefern und — wohl nur aus Leichtfertigkeit der Träger — durch mangelnde Heiltendenz, bezw. häufiges Aufbrechen der Narbe sich auszeichnen.

39 ° unwirksam fand und darauf seine Behandlungsmethode mittelst heisser Bäder basierte — ein Verfahren, das neuerdings Welander in einer etwas modifizierten Weise zur Heilung der venerischeu Helkose empfohlen hat; sehr interessant ist auch die von Heinrich Köbner festgestellte Thatsache, dass das Sekret des venerischen Geschwürs seine Virulenz verliert, wenn man einen Teil mit 20 Teilen Blut verdünnt.

Die grossen Errungenschaften der bakteriologischen Ära bringen es mit sich, dass das Kontagium des venerischen Geschwüres gleichfalls auf einen Mikroorganismus zurückgeführt wird, den zuerst Primo Ferrari aus Catania zu isolieren versuchte. Ferrari bestimmte 1885 in Deckglaspräparaten des Geschwürsekretes nach 1stündlicher Färbung mit Methylviolettlösung eine Reihe kleiner, in Gruppen liegender kurzer Bazillen, die viel kürzer als Tuberkel- und Leprabazillen seien. Auch Laurent Mannio gab 1885 für das venerische Geschwür gleichfalls charakteristische Bazillen an, die neben verschiedenen Mikrokokken vorkommen.

Die Angaben fanden jedoch wenig Beachtung und schon im folgenden Jahre beschrieb de Lucca als den spezifischen Krankheitserreger einen »Micrococcus ulceris«, dessen Kulturen wieder venerische Geschwüre hervorrufen; ausser diesem spezifischen Kokkus finde man im Sekret des Ulcus venereum eine Reihe der verschiedensten Mikroorganismen, namentlich aber Staphylococcus aureus und Citreus und Streptococcus pyogenes. Nach de Lucca hat der spezifische Mikrokokkus sehr geringe Dimensionen, 0,5 bis 0,6 $\mu$ und wird teils einzeln stehend, teils in Gruppen beobachtet. Kulturen gelangen auf Fleischgelatine, Blut, Kartoffeln und Ascitesflüssigkeit bei gewöhnlicher, aber noch besser bei einer erhöhten Temperatur (28—38 °). Diese Angaben Ferraris fanden jedoch späterhin keine Bestätigung und gerieten alsbald in Vergessenheit. Mit viel mehr Glück konnte Ducrey aus Neapel zur Lösung der Frage beisteuern, indem er zur Isolierung des spezifischen Mikroorganismus den Weg der Kultivierung durch Impfungen am Menschen einschlug. Hierbei gelang es ihm in der That, nachdem er von der ersten Pustel weiter geimpft hatte, in der 5. bis 6. Generation Pusteln zu erhalten, in denen nur noch eine Art ganz kurzer Bazillen enthalten war. Am ersten Internationalen Dermatologen-Kongress zu Paris konnte Ducrey die Mitteilung machen, dass es ihm gelungen sei, in extragenital an den Patienten weiter geimpften Geschwüren, einen kurzen Bazillus als den spezifischen Erreger der Helkose rein zu kultivieren.

Übertragungen auf Bouillon, Pepton (sowohl alkalischem wie saurem und neutralem Nährboden), Fleisch-Gelatine, Ochsen- und Menschenblutserum, Agar, Kartoffeln etc. bei 13—37 ° C. blieben erfolglos.

Wenn nun Ducrey aus den Impfpusteln in der 5. bis 6. Generation, die nur Bazillen enthielten, impfte, erhielt er typische Ulcera venerea, die sich in nichts von den per coitum acquirierten unterschieden.

Im Sommer 1893 erschien eine weitere Arbeit aus der Klinik Caesar Bocks in Christiania, deren Autor Krefting zu den gleichen Ergebnissen gelangen konnte als früher Ducrey, indem er gleichfalls die Impfungen des venerischen Geschwüres bis in die 7. bis 8. Generation am Menschen fortführte und hierbei die Reinkultur eines kurzen Bazillus erzielte. Krefting beschreibt seinen Organismus als ein 1,50—2 $\mu$ langes und 0,50—1,0 $\mu$ breites Stäbchen mit abgerundeten Enden und einem Eindruck in der Mitte. Der Eindruck erschien an einzelnen undeutlich, aber die Mehrzahl erinnert in ihrer Form an Manuale. Sie zeigen oft eine weniger stark gefärbte Partie in der Mitte. Man sieht die kurzen, dicken Bazillen teils in Gruppen von 5—6 oder mehr um den Kern herum im Protoplasma der Zellen (Leukocyten), teils auch ausserhalb derselben, hier gewöhnlich nur einzeln. Zur Färbung der Organismen empfiehlt sich die Sahli'sche Methylenblaulösung (5 % Borax-Methylenblau). Die angegebenen Charaktere finden sich auch bei Ducrey wiedergegeben, so dass man für bestimmt annehmen kann, dass beide Experimentatoren ein und denselben Keim kultiviert haben, was übrigens auch aus der Übereinstimmung der Zeichnungen klar hervorgeht. Der einzige Unterschied in der Beschreibung bezieht sich auf die Dimensionen des Pilzes, indem Ducrey die Länge seines Organismus mit 1,48 $\mu$ bemisst. Jedoch ist es wohl anzunehmen, dass diese Grössenschwankungen durch das Alter der Bazillen bedingt sein mögen.

Krefting hat nun diese Bazillenart in jeder Pustel gefunden, die sicher von Geschwürsvirus stammte und stellte fest, dass je schneller und kräftiger die Impfung anschlug, in desto grösserer Menge sich Bazillen finden liessen.

Von offenen eiterig belegten Geschwüren hatte Krefting das Sekret nie der mikroskopischen Exploration unterzogen, wegen der mannigfachen dabei vorkommenden Verunreinigungen. Petersen, der in seiner jüngst erschienenen Abhandlung über das venerische Geschwür angiebt, schon vor mehreren Jahren durch Impfung in Generationen zu ähnlichen Resultaten gelangt zu sein als später Ducrey, will auch in solchen Ulcerationen, namentlich in dem Eiter unterhalb der unterminierten Ränder, nebst verschiedenen Bazillen und Kokken, stets auch einen Bazillus gefunden haben, den er mit den von Ducrey und Krefting beschriebenen für identisch hält. Ausserdem fand Petersen und in Gemeinschaft mit ihm L. Besser eine Art kurzer Stäbchen, die jedoch dünner als die Ducrey-

Krefting'schen sind, und ferner eine Art Kommabazillen mit zugespitzten Enden; beide Formen seien jedoch nicht konstant.

Einen anderen Weg schlug Unna ein, um den Krankheitserregern der venerischen Helkose auf die Spur zu kommen, indem er das Gewebe der Ulcerationen selbst zum Gegenstande seiner Untersuchungen machte. Im Mai 1892 nähmlich demonstrierte Unna in der Hamburger med. Gesellschaft Schnittpräparate aus typischen venerischen Geschwüren, in welchen er eine besondere Bacillenart gefunden hat, die er als die spezifischen Krankheitserreger ansehen möchte. Unna, der sich zur Darstellung der Organismen seiner sogen. Plasmafärbungsmethode bediente, beschreibt den Bazillus als ziemlich kleine kurze Stäbchen ($1^1/_4$—2 $\mu$ lang, $^1/_2$ $\mu$ breit) welchen das Charakteristische anhaftet, dass sie in Form von Ketten zu 4—6—10 Gliedern gelagert erscheinen. Stets verlaufen diese Ketten leicht wellig gebogen in den Lymphspalten, zwischen den Gewebszellen. Nie sah sie Unna in den Leukocyten oder Blutgefässen.

Als ferneres kennzeichnendes Merkmal hebt Unna hervor, dass dieser »Streptobazillus« nach der Weigert'schen Methode (Gentianaviolett, Jod, Anilin) sich nicht färben lässt und ebensowenig wie gegen Jod ist dieser Bazillus den Säuren und dem einfachen Alkohol gegenüber im Stande, die Farbe zu halten. Ob dieser Bazillus mit dem von Ducrey gefundenen identisch, wagt Unna nicht zu entscheiden, obgleich die Grösse und die mangelnde Jodfestigkeit wohl dafür sprechen können, jedoch die sonstige Beschreibung mehr auf einen anderen gelegentlich gefundenen Doppelbazillus passt, dem jedoch Unna keine Bedeutung zusprechen möchte.

Im Sinne der Identität beider Mikroorganismenarten sprechen sich Dubreuilhe und Lasnet aus, und glauben auf Grund ihrer Nachuntersuchungen die von den Autoren geltend gemachten Unterschiede auf das ungleiche Verhalten des Krankheitserregers im Eiter (Krefting) und im Gewebe des Geschwüres zurückführen zu können. Später hat übrigens Krefting den von ihm für spezifisch erklärten Keim sowohl in Schnitten venerischer Ulcera als auch in solchen aufzufinden vermocht, die der ulcerösen Hautdecke eines virulenten Bubo entstammten.

Die angeführten Befunde haben seither von mancher Seite ihre Nachprüfung und Bestätigung erfahren, so von C. Audry, L. Cheinisse u. a., jüngst noch von E. Finger (der jedoch die in Geschwürsschnitten nachgewiesenen Bazillen nicht für spezifisch erachtet); es ist daher als sehr wahrscheinlich hinzunehmen, dass den beschriebenen Organismen eine gewisse ätiologische Bedeutung für das venerische Geschwür inne wohnt; dafür spricht schon das konstante Vorkommen derselben und die grosse Zahl, in der sie angetroffen werden. Ob jedoch der Ducrey-Krefting'sche oder Unna'sche Bazillus als der alleinige spezifische Krankheitserreger der

venerischen Helkose anzusehen sei, darüber gestattet der heutige Stand der Forschung noch kein endgültiges Urteil zu fällen, zumal zwei wichtigen Postulaten einer spezifischen bakteriellen Erkrankung bisher nicht Genüge gethan werden konnte, nähmlich der Reinzüchtung des spezifischen Krankheitserregers auf künstlichen Nährböden und der Erzeugung der Erkrankung durch Inokulation der künstlich gewonnenen Reinkultur. Es ist darum bis heute nicht zu entscheiden, ob die verschiedenen Organismenarten in ihrer Symbiose zur Bildung der venerischen Helkose Anlass geben, oder ob neben dem eigentlichen Geschwürskontagium gelegentlich auch andere Entzündungserreger, ähnliche Ulcerationsvorgänge hervorzurufen im stande seien.

## 2. Ätiologie der Syphilis.

Litteratur.

1. Klebs, Edwin, Archiv f. experim. Pathologie, X, 1878,
2. Birch-Hirschfeld, F. N., Centralbl. f. med. Wissenschaften 1882, No. 33.
3. Aufrecht, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1881, S. 228.
4. Lustgarten, S., Die Syphilisbazillen. Wiener med. Jahrb. 1885, S. 89.
5. De Giacomi, Korrespendenzbl. d. Schweizer Ärzte 1885, No. 15. Eine neue Färbemethode der Syphilisbazillen.
6. Gottstein, Fortschr. der Medicin 1885, Heft 16, S. 545. Eine Modifikation von Giacomis Methode für Schnittpräparate.
7. Matterstock, G., Schnellfärbung der Syphilisbazillen in Deckglaspräparaten. Sitzungsbericht der physikal. med. Gesellsch. zu Würzburg 1885, No. 5. — Über Bacillen bei Syphilis, Wiesbaden 1886.
8. Alvarez et Tavel, Recherches sur le bacille de Lustgarten. Archive de Physiol., 30 Sept. 1885.
9. Doutrelepont (und Schütz), Färbung der Syphilisbazillen. Deutsche med. Wochenschrift 1885. — Über die Bazillen bei Syphilis. Vierteljahresschr. f. Dermatol. u. Syphilis, Bd. XIV, 1887, S. 101.
10. Lingard, A., On a bac. etc. in Syphilis. The lancet 1886.
11. Taguchi, K., Über d. Contag. d. Syphil. Deutsche med. Wochenschr. 1885.
12. Klemperer, G., Über Syphilis- und Smegmabazillen. Deutsche med. Wochenschr. 1885.

Seitdem durch die klinische Beobachtung wie auch durch das Ergebnis der experimentellen Untersuchungen die Thatsache als zweifellos erhärtet erscheint, dass es sich bei der Syphilis um eine chronische Infektionskrankheit sui generis handelt, welche sowohl durch direkten oder indirekten Kontakt von Syphilisprodukten übergeht, als auch auf dem Wege der Vererbung zur Propagation gelangt, sind die Bestrebungen der einschlägischen Forschung vorzüglich auf die Ergründung des spezifischen Kontagiums gerichtet. Abgesehen davon, dass bereits zu Anfang dieses Jahrhunderts manche Autoren bestrebt waren, die Ursache der Syphilis auf Lebewesen zurückzuführen, konnte sich eine richtigere Vorstellung über

die Art des Syphiliskontagiums erst zu einer Zeit ausbilden, in der die Pathologie für eine Reihe von Erkrankungsprozessen niedrige Organismen als die spezifische Krankheitsursache ermittelt hatte.

Nachdem bereits Lang im Jahre 1871 der Auffassung Ausdruck verlieh, dass es sich bei der Syphilis nur um einen organisierten Krankheitserreger handeln könne, der die Fähigkeit besitzt, in anderen (gesunden) Individuen sich zu vervielfältigen, kamen in den nächsten Jahren vielfach Befunde zur Mitteilung, welche sich auf den Nachweis von Kokken, Sporen, Bazillen und Pilzfäden in den verschiedensten syphilitischen Produkten bezogen, ohne dass dieselben jedoch imstande gewesen wären, wesentlich zur Beleuchtung der fraglichen ätiologischen Verhältnisse beizutragen. So brachte Klebs im Jahre 1878 einen Mikroorganismus zum syphilitischen Prozesse in ätiologische Relation, den er bei Untersuchung von Gewebssaft von frisch excidierten Sklerosen gefunden hatte. Diese von Klebs als »Helico-Monade« bestimmte Mikrobe soll sich auf Hausenblasengallerte als ein 2—5 $\mu$ langes Stäbchen züchten lassen und nimmt späterhin eine schlauchförmige und spiralige Gestalt an. Ausserdem gelang es dem Verf., aus dem Blute einer angeblich mit positivem Erfolge geimpften Äffin den gleichen von ihm als spezifisch erachteten Krankheitserreger darzustellen.

Aufrecht sah (1881) einen Diplokokkus als specifisch zum syphilitischen Prozesse gehörig an, den er im Serum skarifizierter Papeln auffinden konnte.

Birch-Hirschfeld wies (1882) in frischen gummösen Geschwülsten Mikroorganismen nach, welche in Form von regelmässigen, aneinander gereihten Stäbchen einen Teil der Zellen namentlich an den Grenzen des Granulationsgewebes erfüllen sollen und sowohl an ungefärbten frischen, wie in Alkohol gehärteten und mit Fuchsin gefärbten Präparaten zu sehen seien.

Martineau und Hamonic berichteten über die Züchtung einer Bakterienart aus frisch excidierten Sklerosen in Pasteur'scher Nährflüssigkeit, welche, auf Schweine inokuliert, positive Resultate herbeigeführt haben soll.

Den angeführten Untersuchungsergebnissen liessen sich noch manche andere aus der Litteratur früherer Jahre an die Seite stellen, die jedoch gleichfalls zu den divergentesten Resultaten gelangen und ebenso wenig Beachtung und Anerkennung fanden, als späterhin die Syphilisbazillen von F. S. Eve und A. Lingard und die Doppelpunktbazillen von S. Disse und K. Taguchi.

Eine Hauptschwierigkeit für die exaktere Ergründung und wissenschaftliche Demonstration des Syphiliskontagiums liegt eben darin, dass die Resultate des Tierexperimentes zum Studium der Frage kaum eine

Verwertung gestatten, indem die zahlreichen Übertragungsversuche auf Tiere mit allen möglichen Syphilisprodukten bis in die jüngsten Tage hin entweder vollkommen resultatlos verliefen oder aber Veränderungen hervorriefen, die nicht allseitig als Syphilissymptome anerkannt werden. Daher sind auch die Berichte von geglückter Syphilisation von Tieren nur mit der grössten Vorsicht aufzunehmen. Obwohl das Kriterium des Experimentes, der Kultur und Inokulation bis jetzt noch fehlt, schien die Frage nach dem spezifischen Krankheitserreger der Syphilis durch die Untersuchungen von Lustgarten einen wesentlichen Fortschritt gemacht zu haben. Im Jahre 1885 gelang es Lustgarten in syphilitischen Produkten und Geweben Bazillen nachzuweisen, welche von anderen Bazillen durch ihre Farbenreaktion, Gestalt und Lage in den Geweben wohl differenziert erschienen.

Die Bazillen stellen gerade oder S-förmig gekrümmte Stäbchen von $3^1/_2$—4 $\mu$ Länge und $^1/_4$—$^3/_4$ $\mu$ Dicke dar, welche an den Enden schwach knopfförmig angeschwollen sind und einzeln oder in Gruppen von zwei bis acht in lymphoiden Zellen, besonders an den Grenzen zwischen den Infiltraten und den gesunden Geweben angetroffen werden. Fast gleichzeitig und unabhängig von den Untersuchungen Lustgartens gelang es auch Doutrelepont, den beschriebenen Mikroorganismen ähnliche in verschiedenen luetisch erkrankten Geweben nachzuweisen.

Um die Parasiten zur Ansicht zu bringen, müssen die Gewebsschnitte nach dem Vorgange Lustgartens folgender etwas umständlichen Färbeprozedur unterworfen werden. Zunächst sind die Schnitte in Ehrlich-Weigert'sche Gentianaviolettlösung (11 Teile konz. alk. Gentianaviolettlösung in 100 Teile Anilinwasser) zu bringen, in welcher sie 12—24 Stunden bei Zimmertemperatur und im Anschluss daran 2 Stunden bei 40° C. im Brütofen bleiben. Zum Entfärben der intensiv tingierten Schnitte dient die oxydierende Eigenschaft des übermangansauren Kali in Verbindung mit schwefliger Säure. Der zu entfärbende Schnitt, welcher mehrere Minuten zur Abspülung in Alcohol absolutus gelegen hat, wird nun zunächst in ein Uhrschälchen mit etwa 3 ccm einer $1^1/_2$ $^0/_0$igen wässerigen Lösung von übermangansaurem Kali gebracht und von hier in eine wässerige Lösung von reiner schwefliger Säure gelegt. In dieser entledigt er sich, je nach der Konzentration der Säure, fast momentan oder doch in sehr kurzer Zeit des Manganhyperoxyds. Der hierauf in Wasser ausgewaschene Schnitt kommt für einige Sekunden wieder in die Kali hypermang.-Lösung und desgleichen in die Lösung von schwefliger Säure; darauf wird derselbe in Alkohol entwässert, in Nelkenöl aufgehellt und in Canadabalsam eingebettet. Deckglaspräparate werden nicht mit Alkohol abgespült, sonst aber ebenso behandelt. Die Aufsehen erregenden Untersuchungen Lustgartens

wurden alsbald nachgeprüft und von verschiedenen Seiten bestätigt und auch das komplizierte Färbeverfahren nach mancher Richtung hin modifiziert und vereinfacht.

So gab de Giacomi (1885) zur Färbung der Deckglaspräparate eine wesentlich abgekürzte Methode an, welche darin besteht, dass die Präparate nach der Fixation in der Flamme wenige Minuten in Fuchsinlösung leicht erwärmt, in Wasser, dem einige Tropfen Eisenchloridlösung zugesetzt sind, abgespült und in konzentrierter Eisenchloridlösung entfärbt werden. Gottstein hat dann dieses Verfahren de Giacomis auch für Schnittpräparate modifiziert, mittelst welchem Rumpf auch in syphilitischen Infiltraten der Hirnrinde die fragliche Mikrobe nachweisen konnte.

Matterstock (1885) versuchte mit Erfolg die Schnellfärbung von Deckglaspräparaten nach Lustgarten in der Wärme, ferner substituierte er für Anilinwassergentianaviolett karbolisierte Farbstoffe (Karbolfuchsin), auch gelangen ihm Gegenfärbungen der Trockenpräparate.

Andere Autoren wieder (Baer, Lewin, Babes, Zeissl, A. Wolff) waren nicht imstande, die Befunde Lustgartens zu unterstützen.

Arg erschüttert wurden dieselben aber als es kurze Zeit darauf Alvarez und Tavel gelang, den Lustgarten'schen gleiche Bazillen im normalen Präputialsekrete des Mannes, sowie zwischen den grossen und kleinen Labien, im Scheideneingang und um die Klitoris des Weibes nachzuweisen. Wenn sich auch später herausstellte, dass diese »Smegmabazillen« einige geringfügige Unterschiede von den Syphilisbazillen Lustgartens aufweisen, so wurde doch die Spezifität der Bazillen und ihre diagnostische Verwertung in Frage gestellt, da in den Sekreten wenigstens stets eine Verwechslung mit den Smegmabazillen von Alvarez und Tavel möglich war, was auch G. Klemperer, Matterstock u. a. bestätigen konnten. Allerdings bleibt der Befund von den Syphilisbazillen im Gewebe vorläufig zu Recht bestehen, zumal es späterhin noch Doutrelepont (1886) gelang, eine Methode ausfindig zu machen, durch welche die von Alvarez und Tavel beschriebenen Smegmabazillen sich nicht färben, wohl aber die in syphilitischen Produkten und ausschliesslich in diesen befindlichen Bazillen.

Die Färbetechnik Doutreleponts besteht darin, dass die Schnitte oder Deckglaspräparate mit wässeriger Methylviolett- (6 B) Lösung oder nach Brieger mit Thymolmethylviolett 48 Stunden lang gefärbt und nach Giacomi mit Liq. ferri sesquichlorati und Alkohol entfärbt werden. Ausser den Bazillen bsechreibt Doutrelepont Haufen von kokkenähnlichen Körnchen, die in Zellen neben noch deutlichen Bazillen eingeschlossen, in Reihen, ihrer Länge und Form nach, den Bazillen entsprechend geordnet liegen und als zerfallene Bazillen zu betrachten sind.

In welcher Beziehung nun die angedeuteten Bakterienbefunde zur Syphilis stehen, das entzieht sich vorläufig unserer Beurteilung, indem bisher keinerlei Beweise des Zusammenhanges vorliegen. Zu einer definitiven Entscheidung wird die Frage mit Sicherheit erst gelangen können, wenn es mit Hilfe der Züchtung gelingen wird, die Organismen in Reinkulturen zu gewinnen und dieselben durch Inokulation zur Haftung zu bringen, i. e. Syphilis artefiziell zu erzeugen. Wenn nun auch bis heute die ätiologischen Studien nicht so weit gediehen sind, dass wir in der einen oder anderen Mikrobienart in wissenschaftlich postulierter Weise den spezifischen Krankheitserreger der Syphilis erblicken können, so müssen die Bestrebungen nach der Richtung hin in der Folge unbedingt zu einem Ziele führen, da, wie schon erwähnt, nach dem Stande unserer heutigen wissenschaftlichen Vorstellung das Wesen des Syphiliskontagiums nur in einem Mikroparasiten gesucht werden kann.

## 3. Immunität und Reinfektion.

### Litteratur.

1. Lesser, E., Syphilis auf Island. Archiv f. Syphil. u. Dermatol. 1891.
2. Köbner, Berliner klin. Wochenschr. 1892.
3. Gascoyen, The lancet 1874.
4. Lang, E., Vorlesungen über Pathologie u. Therapie der Syphilis. 1895.

Obwohl die Erfahrung lehrt, dass dem Syphiliskontagium eine besondere Virulenz innewohnt, so muss doch behauptet werden, dass die Infektionsfähigkeit des Virus keine unbedingte ist. Es ist eine nicht zu selten beobachtete Wahrnehmung, dass von zwei oder mehreren Individuen, die sich in gleicher Weise der Infektionsmöglichkeit und dem Virus aussetzten, eins oder das andere ganz gesund ausging, also für die Syphilis keine Disposition aufwies. Mehr noch als diese Erfahrung, welche immerhin auch darauf beruhen kann, dass nicht jedes der exponierten Individuen auch eine Eingangspforte (Rhagade, Abschilferung) für das Kontagium dargeboten, lehren frühere Experimente, wo die Eingangspforte durch den Akt der Inokulation gesetzt wurde, dass manche Menschen für die Aufnahme des Syphiliskontagiums nicht disponiert sind.

Nebendem ist es unzweifelhaft, dass auch das Kontagium, für sich genommen, selbst während des Stadiums noch erhaltener Infektionsfähigkeit in Bezug auf Intensität seiner Wirkungen mannigfache Änderungen erfährt. In Fällen von Syphilisvererbung sieht man die späteren Früchte nahezu regelmässig weniger intensiv erkranken; es ist jedoch nicht sichergestellt, ob eine ähnliche Abschwächung der Wirkungen des Syphiliskontagiums auch bei extrauterinen Übertragungen vorhanden ist, und ob diese

Abschwächung etwa in Proportion zu der Zeit steht, die das Kontagium im selben Individuum zugebracht hat.

Die früher vielfach behauptete Immunität ganzer Völkerstämme gegen Syphilis muss dahin richtig gestellt werden, dass, wenn auch manche dem allgemeinen Verkehre weniger ausgesetzten Gegenden lange von der Syphilis verschont geblieben sind, die Seuche schliesslich auch da, wenn hierzu Gelegenheit geboten ist, ihren Einzug hält. So erklärt Dr. Schierbeck bezüglich Islands die Seltenheit der Erkrankung damit, dass die Einheimischen, welche aus der Fremde mit Syphilis zurückkehren, ihre Krankheit behandeln lassen und erst nach vollkommener Heilung eine Ehe eingehen, Fremde aber kaum Gelegenheit fanden, mit der Bevölkerung in intime Berührung zu geraten. Auch die von Livingstone hervorgehobene Immunität von Syphilis bei der Negerbevölkerung des südlichen Central-Afrika wurde von Fritsch dahin rektifiziert, dass die Syphilis im Betschuanenlande immerhin in vereinzelten Fällen zu beobachten ist, welche meist von der Kolonie her eingeschleppt werden.

Einen hohen Grad von Immunität verleiht die Durchseuchung mit dem Syphilisgifte selbst, sodass Personen, die einmal konstitutionelle Syphilis durchgemacht haben, sich gegen eine neue Ansteckung desselben Kontagiums nur sehr selten empfänglich erweisen; für solche Fälle reklamierte Ricord geradezu volle Immunität gegen eine zweite Infektion.

Diese Ricord'sche These war auch lange Zeit herrschend, bis Beobachtungen einzelner (H. Zeissl, Vidal de cassis) eine Bresche in das Gesetz legten, die durch spätere Publikationen anderer Autoren immer mehr erweitert wurde. Im Jahre 1871 konnte Köbner bereits über 45 gut beobachtete Fälle (wovon 8 eigene) von zum zweitenmale erfolgten Syphilis-Ansteckungen, Reinfektionen, berichten und 3 Jahre darauf teilte Gascoyen 11 eigene und 60 fremde Beobachtungen von Reinfektion mit, die dann durch Caspary, v. Rinecker, Rizet, Lang, Pelizzari, H. v. Hebra, Arning u. a. noch vermehrt wurden.

Das Vorkommen einer nochmaligen Syphilisinfektion ist somit ausser Zweifel gesetzt. Dabei stellt sich aber die bemerkenswerte Thatsache heraus, dass der Verlauf der Krankheit in der weit überwiegenden Mehrzahl sich zu einem äusserst milden gestaltet; in einer beträchtlichen Anzahl von Fällen bleiben konstitutionelle Symptome sogar vollkommen aus und beschränkt sich der Prozess nur auf eine, freilich sehr deutlich ausgesprochene Initialmanifestation (bei Köbner in 22 unter 45, bei Gascoyen in 4 unter 11 Fällen); ja selbst die indolenten Bubonen fehlten auffallend häufiger als sonst (bei Köbner 19 mal).

Da nach unseren heutigen Vorstellungen nur ein von der Syphilis geheiltes Individuum eine syphilitische Reinfektion erleiden kann, so lassen

sich aus solchen Beobachtungen auch Schlüsse auf die Heilungsdauer der Seuche ziehen.

Die längste Zeit, welche zwischen der ersten und zweiten Infektion verstrichen war, verzeichnet Köbner mit 21 Jahren, die kürzeste mit 14 Monaten, die häufigsten Intervalle fand er zwischen 6 und 2½ Jahren; die Endsymptome nach der ersten Infektion waren 20 Jahre bis 8 Monate vor der erfolgten Reinfektion erloschen; ältere Produkte der ersten Krankheit sind jedoch gelegentlich als Residuen (Sarkokele, Exostosen) auch noch zur Zeit der zweiten Ansteckung aufzufinden.

So haben auch wir fast in jedem Jahre Gelegenheit, wohlkonstatierte Fälle von syphilitischer Reinfektion beobachten zu können, die nicht selten Individuen betreffen, welche auch während ihrer ersten luetischen Infektion und den mannigfachen Recidiven derselben in unserer Behandlung standen. Der kürzeste Zeitintervall, den wir in solchen Fällen zwischen der ersten Erkrankung und der Reinfektion verzeichnen konnten, belief sich auf nicht ganz 10 Monate.

Obgleich die hereditär erworbene Lues zumeist eine volle Immunität zu sichern pflegt, so feit dieselbe gleichfalls nicht immer vor der acquirierten Form der Erkrankung. Auch in hierher gehörigen Fällen (etwa 5 bis 6), welche herangewachsene Individuen betrafen und die typischen Kennzeichen einer überstandenen hereditären Syphilis in charakteristischer Ausprägung darboten, haben wir Infektion mit allen Folgeerscheinungen — also im vorgeschrittenen Alter acquirierte Lues — feststellen können. Immerhin steht jedoch die Thatsache fest, dass die Reinfektion eine seltene ist, und die einmal überstandene Erkrankung in der grossen Mehrzahl der Fälle gegen die neuerliche Infektion Immunität gewährt.

## 4. Lues hereditaria.

1. Fournier, A., La syphilis héréditaire tardive. 1886.

Mit einer Reihe von anderen Infektionskrankheiten teilt die Syphilis auch die Eigenschaft, auf dem Wege der erblichen Übertragung von den Genitoren auf die Kinder übergehen zu können, welche im Intrauterinleben entwickelte Krankheitsform als hereditäre oder kongenitale Syphilis bezeichnet wird.

Entsprechend der häufigeren Erkrankung des männlichen Geschlechtes ist die hereditäre Syphilis wohl zumeist auf Lues des Vaters zurückzuführen; doch partizipieren auch die Mütter an der Vererbung dieser Krankheit mit einem sehr ansehnlichen Bruchteil. Die Frucht wird am allerhäufigsten dadurch syphilitisch, dass das Kontagium (von kranken Vater aus), dem Sperma — spermatische Infektion — oder (von der kranken Mutter aus)

dem Ovulum — ovuläre Infektion — anhaftet, oder dass beide Fortpflanzungszellen das Virus mit sich führen. Es liegen jedoch auch Beobachtungen vor, nach welchen der Frucht erst im weiteren Verlaufe des Intrauterinlebens Syphilis zugeführt wurde. Waren nämlich Vater und Mutter während der Zeugung gesund, so kann eine von der schwangeren Frau acquirierte Syphilis auf die Frucht übergehen und zwar auf placentarem Wege; diese Art der Ansteckung ist aber selten. Von Einzelnen wird sogar die (schwer zu beweisende) Behauptung aufgestellt, dass eine postkonzeptionelle intrauterine Infektion auch infolge Kohabitation einer gesunden Schwangeren mit einem Syphilitischen durch das Sperma des letzteren erfolgen könne. Nach bisherigen Beobachtungen prägt sich zwar die postkonzeptionelle Infektion der Frucht in milderer Form aus, als die spermatische oder ovuläre, und diese wieder steht inbezug auf Schwere der hereditären Erkrankung den Fällen nach, in welchen für die Vererbung beide Genitoren zu beschuldigen sind. Nichtsdestoweniger bietet die Krankheitsform der Frucht keinerlei Anhaltspunkte, um entscheiden zu können, ob derselben der Syphiliskeim während der Zeugung durch eine oder die andere Generationszelle, oder durch beide zugeführt, oder ob der Fötus erst postkonzeptionell syphilitisch geworden.

Die Syphilis der Eltern muss jedoch nicht notwendigerweise zu Syphilis der Frucht führen. So hat uns die Erfahrung zu wiederholten malen gelehrt, dass nicht nur die Früchte florid syphilitischer Väter von der Erkrankung verschont blieben, sondern auch rezentluetische Mütter gesunde Kinder zur Welt brachten. Hält man sich gegenwärtig, dass das Syphilitiskontagium wohl mit dem Blute überallhin verschleppt werden kann, dass jedoch sehr oft bald diese, bald jene Partieen auffällig verschont bleiben, so begreift man ganz gut, dass in einzelnen Fällen, trotz ausgebreiteter Syphilissymptome, die Generationsdrüse und ihre Ausführungswege, somit auch das Sperma von dem Kontagium frei geblieben sein können.

Ganz anders verhält sich die Sache, wenn die Mutter mit Syphilis behaftet ist; war das Ovulum zur Zeit der Befruchtung auch frei von Kontagium, so ist die in Fortentwickelung begriffene Frucht denn doch während des ganzen Intrauterinlebens der Gefahr ausgesetzt, es könne ihr ein ausser der Genitalsphäre der Mutter vorhandener Syphiliskeim durch Vermittelung der Placenta zugeführt werden. Zwar hat Kassowitz eine Infektion der Frucht auf placentarem Wege in Abrede gestellt; wenn jedoch, wie erwähnt, eine von der Mutter während der Gravidität acquirierte Syphilis auf den Fötus übergehen kann, so ist die Annahme um so eher zulässig, dass eine von früher her syphilitische Mutter ihr Ovulum, welches zur Zeit der Konzeption noch gesund war, nachträglich in gleicher Weise

zu infizieren im stande ist. Die Vererbungsfähigkeit einer nicht geheilten elterlichen Syphilis hält lange an, nach Kassowitz im Maximum 14, im Mittel 10 Jahre; es liegen aber auch Angaben vor, welchen zufolge die Syphilis noch nach 20 (Henoch), ja selbst nach 30 (Robert J. Lee) Jahren vererbt worden ist. Hinsichtlich der Intensität der auf die Nachkommenschaft vererbten Krankheit hat sich die Erscheinung herausgestellt, dass die Frucht um so schwerer erkrankt, je frischer die elterliche Syphilis war, und umgekehrt zeigte sich das Kind um so weniger ergriffen, ein je grösserer Zeitraum seit der Infektion des Vaters oder der Mutter (oder beider) verstrichen war. Die graduelle Abnahme der Krankheitsintensität oder die allmähliche Abschwächung des Kontagiums macht sich nun in der Weise geltend, dass in den ersten Jahren der elterlichen Lues die Schwangerschaften durch Abortusse unterbrochen werden oder es kommt zu Frühgeburten von meist todfaulen Früchten; die nächsten Früchte sind zwar ausgetragen, sie sterben aber gleichfalls im Mutterleibe ab oder sie sind schwächlich und gehen wenige Tage nach der Geburt zu Grunde. In weiterer Folge kommen die Kinder anscheinend gesund zur Welt, erleiden aber später mehr oder weniger schwere Attaquen. Erst eine mehrere Jahre vorher acquirierte Syphilis der Eltern pflegt durch die Länge der Zeit sich soweit abzuschwächen, dass die Nachkommenschaft obzwar mit Syphilissymptomen behaftet, am Leben bleibt; ja es geniessen die Kinder mitunter trotz deutlicher Zeichen der ererbten Krankheit im übrigen ein ungetrübtes Dasein; oder endlich sie kommen gesund zur Welt und bleiben immerdar gesund.

Die angeführte Reihenfolge kann jedoch vielfach Unterbrechungen erfahren und auch sonst verschiedene Variationen aufweisen. So pflegt es auch vorzukommen, dass nach ein oder zwei luetisch affizierten Kindern vollkommen gesunde erscheinen und nach diesen wieder mit Lues behaftete Früchte zur Welt kommen. Für solche Fälle muss nur supponiert werden, dass bei einer älteren Syphilis der Genitoren Ovula und Spermatozoiden zu manchen Zeiten mit Syphiliskeimen behaftet sind, zu anderen nicht.

Von besonderem Interesse ist das Verhalten des Weibes gegenüber dem Sperma eines syphilitischen Mannes, sowie das Verhalten einer bis zur Schwangerschaft gesund gebliebenen Mutter gegennüber der in ihrem Uterus befindlichen Frucht, die vom Vater die Syphilis erbte.

Ob das Sperma, welches so oft die Übertragung der Syphilis auf die Nachkommenschaft vermittelt, auch das Weib — ohne dass es geschwängert worden — zu infizieren imstande sei, bildet eine bis heute noch offene Frage. Obwohl die Impfversuche H. Mireurs mit dem Sperma eines Luetischen resultatlos blieben, so scheint es doch nicht gerechtfertigt, die Kontagiosität eines nicht befruchtenden Samens ohne

weiteres von der Hand zu weisen; nach Einigen (I. F. Behrens, Knoblauch) soll das wiederholte Einwirken des Samens von einem Syphilitischen zur Infektion des Weibes führen; fast übereinstimmend wird die infizierende Eigenschaft des Samens auf die Mutter angenommen, wenn zugleich auch Befruchtung erfolgte (v. Bärensprung); P. Diday ging so weit, die Infektion einer Frau durch ein syphilitisches Ovulum selbst für den Fall zuzugeben, wenn das Eichen nach der Implantation auf der Uterusfläche wieder ausgestossen worden ist. Ziemlich allgemein ist auch die Annahme, dass eine gesunde Mutter durch ihre luetische Frucht auf placentarem Wege konstitutionelle Syphilis erlangen kann. Diese Art der Ansteckung, die Retroinfektion — Erkrankung der Mutter durch placentare Zirkulation (Hutchinson), Choc en retour (Ricord), Syphilis par conception (M. P. Diday, A. Fournier) — die zuerst Gardien annahm, ist aus theoretischen Gründen noch in den letzten Jahren von Kassowitz sehr energisch bekämpft worden, indem er annahm, dass das Syphilisvirus auch in der Richtung vom Fötus gegen die Mutter hin die Placenta nicht überschreiten könne. Indessen liegen manche gewiss nicht anzuzweifelnde Beobachtungen vor (Hutchinson, Colles, Diday, v. Rosen, Fournier, Zeissl, Fürth u. a.), nach welchen Syphilisausbrüche bei Frauen erst in der Gravidität oder kurz nach der Entbindung zum Vorschein kamen, ohne dass irgendwo eine Initialmanifestation oder eine dieselbe begleitende Drüsenanschwellung aufzufinden gewesen wäre; dabei war der Mann entweder mit keinen sichtbaren Syphilissymptomen behaftet oder nur mit solchen (Psoriasis palmaris, Tophi) die eine Infektion garnicht für wahrscheinlich erscheinen lassen; endlich beziehen sich nicht wenige dieser Beobachtungen auf Weiber, die (bereits vor der Gravidität) mit ihren Männern in mehrjähriger Ehe gelebt hatten.

Es ist jedoch nicht zu leugnen, dass gesunde Mütter auch sehr oft von der Syphilis ihrer Früchte verschont bleiben. Indessen kann sich die Einwirkung der Frucht in der Weise geltend machen, dass solche Frauen mitunter eine Immunität gegen die Krankheit ihrer Kinder aufweisen, selbst wenn diese mit manifester Lues behaftet sind und an der Mutter Brust aufgezogen werden; das Verhältnis wird noch bemerkenswerter dadurch, dass dieselben Kinder, deren Mütter von der Ansteckung verschont geblieben sind, ihre Ammen oder Kindermädchen sehr wohl zu infizieren vermögen. Diese von Colles bez. Baumès herrührende und vielfach als Colles'sches (Baumès'sches) Gesetz zitierte Erfahrung ist von uns und anderen (Ricord, Diday, Fournier) mehrfach bestätigt worden. Beim Vorhandensein einer solchen Immunität wird es erklärlich, wenn ein Weib, das bald von gesunden, bald von syphilitischen Männern geschwängert wird, abwechselungsweise gesunde und kranke Kinder gebiert.

Diese Erscheinung legt die Annahme nahe, dass die kranke Frucht die Mutter gegen Syphilis immun (Kassowitz) gemacht hat; solche Frauen könnten dann weder selbst syphilitisch werden, noch wären sie imstande, andere mit Syphilis zu infizieren. Zwar nehmen P. Diday und A. Doyon an, dass eine solche Mutter für das Kontagium eines fremden Kindes — also gleichsam für ein fremdes Kontagium — empfänglich sein könne, was jedoch im Widerspruche steht mit den resultatlosen, von J. Caspary und J. Neumann vorgenommenen Impfungen auf gesund gebliebene Mütter einer hereditär-syphilitischen Nachkommenschaft. Diese Immunisierung ist jedoch nur fakultativ, denn es liegen auch einzelne Beobachtungen vor, nach welchen Mütter von ihren hereditär-syphilitischen Kindern infiziert worden sind (Ranke-Groningen, E. Guibout, A. Scarewzio, Lueth u. a.). Fast allgemein ist die Annahme, dass die Syphilis der Eltern auf gesund geborene Kinder eine gewisse Präventivwirkung ausübt; im Speziellen geht Fourniers Erfahrung dahin, dass ein gesundes Kind nie durch Stillen von Seiten einer mit Lues infizierten Mutter syphilitisch wird; nach Kassowitz sind solche Kinder gegen eine Syphilisinfektion gleichfallls in hohem Grade immun. Die von manchen supponierte prophylaktische Wirkung der elterlichen Syphilis bleibt jedoch oft genug aus, indem einzelne Erfahrungen lehren, dass eine während der Gravidität acquirierte Syphilis der Mutter sowohl per partum (Weil, Grünfeld) als auch später (Obtulowicz, E. Arning) übertragen werden kann. Dass selbst das Überstehen einer manifest gewordenen hereditären Syphilis vor einer neuen Infektion nicht schützt, haben wir bereits an anderer Stelle (Immunität und Reinfektion) hervorgehoben.

Die durch eine hereditäre Übertragung acquirierte Syphilis kann sich zwar schon unmittelbar nach der Geburt in mannigfachen Symptomen bemerkbar machen, jedoch pflegen die Erscheinungen meist erst nach einigen Tagen oder auch Wochen manifest zu werden. Nur selten werden die ersten Eruptionen weiter hinausgeschoben; es sind indes auch Fälle bekannt geworden, in denen die ersten Zeichen der Krankheit erst im zweiten und dritten Monate, ja selbst im zweiten Halbjahre manifest wurden. Einige Autoren, an deren Spitze Alfred Fournier steht, vertreten die Ansicht, dass die vererbte Syphilis die Kinder im ersten Lebensalter, mitunter auch vollkommen verschone und erst um die Zeit der Pubertät oder auch noch später (äusserste Grenze nach Fournier das 23. Lebensjahr, während Ricord und Mauriac noch über diese Grenze hinaus eine erste Manifestation zugeben) zum Ausbruche gelange und sprechen dann von einer Syphilis hereditaria tarda. Eine tardive Form der hereditären Syphilis im angedeuteten Sinne anzunehmen, ist wohl nicht gerechtfertigt,

weil es gewiss sehr schwer fallen müsste, für diejenigen Fälle, in welchen die Krankheit erst nach Jahren zur Entwicklung gelangt sein soll, den Beweis herzustellen, dass von der Geburt angefangen bis dahin andere Zeichen einer syphilitischen Erkrankung nicht vorausgegangen wären. Für solche Fälle ist vielmehr die Annahme gerechtfertigt, dass in der ersten Lebenszeit nur wenig intensiv und extensiv entwickelte Syphilisprodukte vorgelegen hatten, die entweder unbemerkt geblieben und spurlos verlaufen oder der Erinnerung der Umgebung entfallen sind.

Es ist gar kein Zweifel, dass die hereditäre Syphilis ziemlich oft sowohl auf einzelne Organe und Organteile, wie auch auf die Entwicklung des Gesamtorganismus von bedeutendem Einflusse ist. Manche Difformitäten der Gesichtsknochen, insbesondere der Nase und anderer Skelettabschnitte, stellen ein dauerndes Zeugnis für die Heredität der Erkrankung dar, sowie der Erfahrene aus dem Vorhandensein feiner, zarter Närbchen an Mundwinkeln, Lippen, Kinn und anderen Stellen, mit gutem Grunde auf Syphilisvererbung schliessen wird. Ziemlich häufig ist auch das Zurückbleiben der Körperentwicklung, beziehungsweise das Bestehen eines Infantilismus; doch scheint die hereditäre Lues einzelne Male excessives Knochenwachstum, selbst Riesenwuchs, zu bedingen. Ganz gewiss sind in einer nicht unbedeutenden Zahl von Fällen bleibende Störungen in den Nervenzentren und Sinnesorganen, sowie Alterationen visceraler Gebilde (Lebercirrhose, Amyloidentartung) als Folge hereditärer Lues anzusehen. Unleugbar findet man irreparable Taubheit (Labyrinthaffektionen), Narben nach Zerstörungen der Cornea und missbildete Zahnformen bei hereditär Luetischen vor, doch haben wir ähnliche Veränderungen, insbesondere Mifsstaltung der Zähne, ziemlich oft auch bei solchen Individuen konstatieren können, bei welchen auch nicht die Spur eines Anhaltspunktes für hereditäre Lues vorlag.

## 5. Syphilitische Anämie.

### Litteratur.


1. **Wilbouchewitsch**, Influence des préparations mercurielles sur le sang. Archiv. de phys. norm. et path. 1874.
2. **Lezius, A.**, Blutveränderung bei der Anämie der Syphilitischen. Inaug.-Diss. Dorpat 1889.
3. **Mueller, F.**, Zur Ätiologie d. pernic. Anämie. Charité-Annalen, Bd. XIV. 1889.
4. **Stoukovenkoff, J.**, De la chloro-anémie syph. et mercurielle. Annales de Dermatol. et de Syphiligr. 1892.
5. **Bieganski, W.**, Über die Veränderungen des Blutes unter dem Einfluss des Syphilis etc. Archiv f. Dermat. u. Syphil. 1892.
6. **Neumann, J.**, und **Konried, A.**, Eine Skizze über die Veränderungen des Blutes bei Syphilis. Verhandlungen des internat. dermatol. Congresses in Wien 1892.

7. Rille, J. H., Über morphologische Veränderungen des Blutes bei Sypl
Dermatosen. Wiener klin. Wochenschr. 1892.
8. Loos, J., Anämie bei hereditärer Syphilis Wiener klin. Wochenschr.
9. Klein, A., Zur Ätiologie der secund. pernic. Anämie. Wiener klin. W
10. Lang, E., Vorlesungen über Pathologie u. Therapie der Syphil. 1895.

Seitdem der hämatologischen Forschung in den Zähln
Bestimmung der Färbekraft des Blutes, sowie in der farbe
Prüfung, exaktere Untersuchungsmethoden zu Gebote stehen
die Veränderungen des Blutes, welche unter dem Einflusse
giftes zu Stande kommen, eine gründliche Beleuchtung erfa

Obwohl nun die diesbezüglichen Untersuchungen, die
fältigen Arbeit von Wilbouchewitsch (1874) ihren Anfan
bis heute noch nicht zu einem definitiven Abschlusse gekom
die vielfach von einander abweichenden Forschungsergebnisse a
allgemein giltigen Folgerungen berechtigen, so geht aus dens
hin so viel hervor, dass die Syphilis unter Umständen zu meh
tiefgreifenden Alterationen der Blutzusammensetzung den Anl
vermag, welche Störungen bald während des Verlaufes d
Erkrankung zu Tage treten, bald erst nach Ablauf dersel
werden.

Schon zu Beginn der Generalisation des Syphiliskontag
manche Individuen hinfällig, ermüden leicht und fallen durc
andauernde Blässe auf. Dieser Zustand syphilitischer Anämi
Ricord und im Vereine mit ihm Grassi mit Veränderung
in Zusammenhang brachten, lässt sich hauptsächlich auf eine V
des Hämoglobingehaltes beziehen, dessen Beginn sich berei
dem Auftreten der Initialmanifestation feststellen lässt und
Eruptionsstadiums den Höhepunkt erreicht.

In hierher gehörigen Fällen konnte A. Lezius eruie
Zahl der roten Blutkörperchen im allgemeinen eine nur
minderung erfährt, während sich die Leukocyten innerh
Grenzen bewegen und auch im Verhältnisse der mononucl
vielkernigen Elementen keinerlei Störung aufweisen. Inde
gleich wie bei der essentiellen Chlorose, die Anomalie de
wiegend in der Abnahme des Hämoglobingehaltes dokume
gerechtfertigt, für diese Form der Anämie die Bezeichnung
litischen Chlorose« zu reservieren.

Jedoch kann man im Verlaufe der luetischen Infektion au
des Blutes begegnen, die den Rückschluss auf eine tiefere
Bereiche der hämatopoetischen Systeme gestatten.

So geht aus den Untersuchungen von J. Stoukovenkoff, W. Bieganski, V. Fisichella, J. Neumann und A. Konried L. d'Amore u. a. hervor, dass unter dem Einflusse des syphilitischen Virus nicht nur eine rasche Abnahme des Hämoglobingehaltes, sondern auch der Zahl der roten Blutkörperchen meist schon vor Ausbruch des Exanthems stattfinden kann, womit parallel eine Zunahme der weissen Blutelemente einhergeht. Während der manifesten Allgemeinerscheinungen nehmen die Alterationen womöglich noch an Intensität zu, um mit dem Abklingen der Symptome schliesslich auch ohne antiluetische Medikation der Norm zu weichen. Bei sich einstellenden Recidiven des Prozesses können sich die Alterationen von neuem etablieren, während sie in Spätperioden der Erkrankung keine Regelmässigkeit mehr erkennen lassen.

Was die leukocytären Elemente betrifft, so weisen dieselben zur Zeit des alleinigen Bestehens der Initialmanifestation meist keinerlei Alteration auf. Erst zu Beginn der Verallgemeinerung des Virus, beim Erscheinen der kutanen Eruptionsformen, sowie dem Auftreten von Adenopathien, ist eine Vermehrung derselben zu konstatieren, die sich jedoch für gewöhnlich innerhalb enger, von der Norm nicht allzuweit abweichenden Grenzen hält. Rille konnte in einer Reihe solcher Fälle die Leukocytose namentlich auf eine Vermehrung der Lymphocyten in ihren beiden Varietäten, wie auch auf eine Zunahme der eosinophilen (bei papulösen Syphiliden), beziehungsweise grossen mononuclären Zellen und Übergangsformen beziehen. Nebstbei wird hie und da auch das Vorkommen von Myeloplaxen (Markzellen Cornil's) beobachtet.

Ähnliche Störungen der Blutbildung kann auch die hereditäre Form der Syphilis zur Folge haben und pflegt man bei dieser häufig auch intensiver ausgeprägten Alterationen zu begegnen. So nimmt bei höheren Graden der Anämie die Zahl der roten Blutkörperchen oft beträchtlich ab und zeigen dieselben vielfach die Form von Megalo- und Mikrocyten. Die weissen Blutkörperchen lassen eine wesentliche Vermehrung in allen ihren Arten erkennen, unter welchen besonders die zahlreichen Myeloplaxen (J. Loos) auffallen.

Von all den erörterten Veränderungen muss jedoch behauptet werden, dass sie gewiss in einer grossen Auswahl von Fällen eine treue Begleiterscheinung der luetischen Infektion abgeben, jedoch weder die Bedeutung eines pathognostischen Zeichens besitzen, noch aber ein konstantes Vorkommnis darstellen. So hat G. Nobl in einer längeren Versuchsreihe neben den verschiedenen Formen von Anämie auch vielfach Fälle verfolgen können, in welchen während des ganzen Verlaufes der luetischen Affektion keinerlei Alterationen des Blutes zu verzeichnen waren.

Andererseits scheint aber auch die luetische Erkrankung bei hierzu disponierten Individuen zu solch schweren Schädigungen in der Blutbildung führen zu können, dass sich gradezu das Bild der perniciösen Anämie ausbildet.

Bei dieser schweren Form der Anämie ist die Zahl der roten Blutkörperchen bedeutend vermindert (meist bis unter eine Million) desgleichen der Hämoglobingehalt, wobei bemerkt werden muss, dass der Rückgang am Hämoglobingehalte keineswegs im gleichen Grade erfolgt, wie die Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen, sondern dass der Farbstoff in einer für perniciöse Anämie bezeichnenden Weise in den einzelnen Blutkörperchen eher erhöht angetroffen wird. Die Erythocyten weisen vielfach die kernhaltigen Formen der Megalo- und Gigantoblasten auf, während die Leukocyten keine Zunahme ihrer Zahl erkennen lassen. Bei progredientem Verlaufe pflegen solche Fälle meist einen letalen Ausgang zu nehmen. So führt Friedrich Mueller in einer interessanten Mitteilung aus C. Gerhardts Klinik vier Fälle an, bei denen neben zweifellosen Veränderungen luetischer Natur deutlich ausgesprochene perniciöse Anämie vorlag. Drei dieser Fälle verliefen tötlich. Für gewisse Fälle ist immerhin zuzugeben, dass, wie es Mueller auch vertritt, die Syphilis zur deletären Anämie in direkter ursächlicher Beziehung steht. Es kann aber auch die Syphilis bei bereits früher bestandenen anämisierenden Schädlichkeiten, wie Menstruationsanomalien, Hämophilie (Lang), Chlorose u. a. nur den unmittelbaren Anstoss zur Entwickelung einer perniciösen Anämie abgeben; in solchen Fällen, denen die Wahrnehmungen von E. Lang, A. Klein u. a. zuzurechnen sind, kommt der Syphilis nur eine, wenn auch eminente, provokatorische Rolle zu.

## 6. Syphilis maligna.

### Litteratur.

1. Krowzýnski, Syphilis maligna. Archiv f. Dermatol. u. Syphil. 1880.
2. Lesser, E., Über Syphilis maligna. Archiv f. Dermatol. u. Syphil. 1882.
3. Kopp, C., Über Syphilis maligna. Münchener med. Wochenschr. 1887.
4. Baudouin, Contribution à l'étude des Syphilis graves précoces. Thèse de Paris 1889.
5. Lang, E., Vorlesungen über Pathologie und Therapie der Syphilis. 1895.

Während ihres seuchenartigen Auftretens zu Ende des 15. Jahrhunderts manifestierte sich die Syphilis als eine Erkrankung, die durch eine besondere Bösartigkeit der Erscheinungen und des Verlaufes ausgezeichnet war und durch ihre verheerende Wirkung zum Schrecken der Laien und Ärzte ward. Überschwemmungen, Hungersnot, vielfache anderweitige Erkrankungen und Kriegsbedrängnis, von welchen die Völkerschaften zu

jener Zeit heimgesucht waren, ferner Ratlosigkeit der neuen Krankheit gegenüber wie auch unrichtige, oft verkehrte Behandlung derselben, dürften den malignen Charakter der Syphilis während jener Zeit begünstigt und gefördert haben. Im weiteren Verlaufe und zwar schon von der Mitte des 16. Jahrhunderts angefangen, weist die Syphilis ein bei weitem milderes Krankheitsbild auf. Ab und zu gelangen jedoch heute noch Erkrankungsformen zur Wahrnehmung, welche einen bösartigen Charakter verraten und die Benennung der »malignen Syphilis« oder »Syphilis galopante« veranlassten.

Um einer Begriffsverwirrung vorzubeugen, empfiehlt es sich die »Syphilis praecox« und »Syphilis gravis« von der malignen Syphilis zu differenzieren.

So verdienen jene Fälle von Syphilis, deren Schwere einzig und allein durch die Lokalisation der Syphilisprodukte in funktions- und lebenswichtigen Organen bedingt ist, zwar den Namen »Syphilis gravis« sind aber der malignen Lues nicht zuzuzählen.

Andererseits kommt man bei einem grösseren Beobachtungsmateriale wohl nicht selten in die Lage, Spätformen (subcutane, periostale Gummata u. a.) schon neben ersten Allgemeineruptionen wahrzunehmen. Diese, man könnte sagen, nicht so ungewöhnliche Erscheinung berechtigt noch keineswegs von einem besonderen Verlauf der Lues zu sprechen. Wenn jedoch die gummösen Deposita in der Frühperiode der Syphilis durch ihre Zahl sowohl wie durch ihren präcipitierten Verlauf sich in auffälliger Weise bemerkbar machen, dann ist es wohl am Platze diesen Charakter der Krankheit in die Bezeichnung »Syphilis praecox« zusammen zu fassen.

Immerhin ist aber zuzugeben, dass es manchmal schwer hält die Grenzen zwischen Syphilis praecox und maligna zu ziehen; d. h. dass in einzelnen Fällen die praecox in eine Syphilis maligna geradezu übergeht.

Die als »Syphilis maligna« zu bezeichnende Form ist vor allem dadurch charakterisiert, dass die einzelnen Syphilisprodukte bald sehr rasch schmelzen, bald phlegmonös und gangränös werden. Dabei kommt es auch vor, dass durch die Akuität und Vehemenz, mit welcher die Erscheinungen zur Entwickelung kommen, völlig ineinander übergehen und zusammenfliessen.

So kann man bereits bald nach der stattgehabten Infektion in Gemeinschaft mit irritativen Manifestationen gummösen Eruptionsformen begegnen oder es beherrschen letztere das Krankheitsbild gleich im Anfange.

Die maligne Natur der Erkrankung markiert sich schon frühzeitig. Die Invasionsphänome sind meist sehr intensiv ausgeprägt, heftige neuralgieartige Kopfschmerzen, die besonders nächtlich einsetzen, plagen die Kranken, wozu sich krampfartige Muskelschmerzen, allgemeine Abgespannt-

heit und Schlaffheit gesellen. Nebenher besteht mehr oder weniger heftiges Fieber von quotidianem intermittierendem Typus mit abendlicher Exacerbation und Abfall unter profuser nächtlicher Schweissekretion. Der Allgemeinzustand ist hochgradig alteriert, die Kranken magern ab, werden anämisch und gewinnen ein cachektisches Aussehen. Im Anschlusse an diese für sich schon schweren Prodromalsymptome erscheint die erste Eruption auf der allgemeinen Decke gewöhnlich schon wenige Wochen nach der Infektion und wird dieselbe in ihrem Verlauf auch weiterhin von Fieber, Anämie etc. begleitet.

Die Eruption selbst zeichnet sich durch ausserordentliche Vielgestaltigkeit aus, die zur Aufstellung gewisser Varietäten geführt hat. Man findet Erytheme, Papeln, Pusteln und Knotenbildungen am selben Individuum, die insgesamt eine exquisite Neigung zu Zerfall, Destruktion und Ulcerationsvorgängen bekunden. Unter rationellen Verhältnissen kann der schlimme Verlauf in diesem Stadium noch Halt machen, und es erfolgt allmählich eine Restitution. In vielen Fällen jedoch dauert die Malignität fort, so dass in kürzester Zeit die ausgedehntesten Zerstörungen zu verzeichnen sind; Fälle dieser Kategorie sind es hauptsächlich, die besonders unter der Bezeichnung »Syphilis galopante« beschrieben wurden. Die Ulcerationen bei galoppierender Syphilis unterscheiden sich an und für sich durchaus nicht von den verschiedenen Rupia- und Ecthymaformen, welche wir als Symptome der Spätperiode der Lues anzutreffen gewohnt sind. Ohne sich in Gruppen zu formieren, treten zerstreut am Stamme, am Gesicht, den Extremitäten bis thalergrosse kreisrunde seichte Geschwüre auf, die unterminierte Ränder aufweisen und von mächtigen geschichteten Krustenmassen überdeckt werden. Solche Ulcera können sich durch Phagedaen ihrer Ränder zu flächenhaft fortschreitenden grossen Geschwüren ausweiten. Als besondere Formen der malignen Hautsyphilide unterscheidet Mauriac ein ecthymatöses und ein tuberkulo-ulceröses Syphilid.

Die ecthymatöse Form ist entschieden die häufigste Erscheinungsweise der malignen Syphilis auf der Haut. Ihre maligne Tendenz zeigt sich sofort durch den von Anfang an ungemein raschen Zerfall der Infiltrate, auch dann, wenn die Eruption nicht wie mit einem Schlage den ganzen Körper übersäet, sondern auch, wenn sich die Efflorescenzen in successiven fast schleichenden Nachschüben etablieren. Solche Geschwüre bilden sich oft in staunenswerter Geschwindigkeit und liefern reichlich ein blutig-eitriges, übelriechendes Sekret. Lebhafte Schmerzen in der Umgebung der Ulcera, Brennen und Jucken rauben dem Patienten die Nachtruhe. Infolge gangränöser Vorgänge kann es zur Zerstörung grösserer und kleinerer Gefässe, zu mehr oder weniger reichlichen Hämorrhagien kommen; solche Erscheinungen können jedoch auch durch Gefässalterationen bedingt werden,

welche in der allgemeinen Kachexie, in der Veränderung der Blutbeschaffenheit ihre Ursache haben.

Das tuberkulo-ulceröse Syphilid wird durch mehr oder weniger zahlreiche und schwere Allgemeinsymptome eingeleitet. Die Eruption der knotigen Efflorescenzen erfolgt plötzlich an allen Teilen des Körpers oder successive, aber in rascher Aufeinanderfolge der einzelnen Nachschübe, an Gesicht, Stamm und Gliedern, meist in Form kleiner knotiger häufig konfluirender Tumoren, welche in ihrer Gruppierung keine Regelmässigkeit der Aneinanderreihuug erkennen lassen.

Bei der bereits von Mauriac hervorgehobenen ausserordentlichen Neigung der Produkte der malignen Syphilis zum Zerfalle, die »kaum entstanden sozusagen ohne formatives Zwischenstadium gleich in das regressive Stadium übergeht«, schmelzen die Infiltrate in kürzester Zeit ein, wodurch mit gelbgrünen und schwarzen Borken bedeckte kreisrunde, von indurierten blauroten Säumen umgebene Geschwüre entstehen.

Solche Ulcerationen sind immer tief, betreffen die Haut in ihrer ganzen Dicke, vergrössern sich nach allen Richtungen, bleiben schliesslich stationär und vernarben, sei es infolge der eingeleiteten Behandlung, sei es, was seltener ist, infolge spontaner Heilungstendenz. Dieser relativ günstige Ausgang wird besonders bei der ersten Eruption beobachtet. Bei den späteren Recidiven, jedoch oft auch bei der ersten Manifestation nehmen die knotigen Infiltrate einen gangränösen Charakter an, wobei es unter den zentralexcavierten schmerzhaften Schorfen zur Bildung runder Geschwüre kommt.

Alle diese Eruptionsformen pflegen mit Fieber, oft sogar mit sehr hohem, einherzugehen, das einen remittierenden oft auch intermittierenden Typus aufweisst.

Obgleich nun die Läsionen der malignen Syphilis in der Mehrzahl der Fälle hauptsächlich nur vom Hautorgane Besitz zu ergreifen pflegen, so begegnet man doch auch häufig im Knochen-, Muskel- und Nervensysteme, dem Auge inbegriffen, den Manifestationen derselben. Auffallen muss es, dass die Schleimhäute entweder ganz frei bleiben oder nur geringfügige Alterationen aufweissen. Diese relative Immunität der Schleimmembranen ist eine oft konstatierte Thatsache, die vorläufig noch der Aufklärung harrt. Frühzeitige Gummabildung in den Muskeln, oft schon wenige Monate nach der Infektion, ebenso gummöse Läsionen der Knochen, des Gehirns und Rückenmarkes, werden nicht selten beobachtet. Auch liegen Beobachtungen über spezifische Erkrankung der Leber, Milz, Hoden u. a. vor.

Der Verlauf der malignen Syphilis wird ausser der angedeuteten Akuität und Schwere der lokalen Krankheitserscheinungen ganz besonders noch dadurch gekennzeichnet, dass die einmal abgeklungenen Symptome stets wieder und häufig, womöglich in bedrohlicher Gestalt wiederkehren

können. Kaum dass die Eruptionen durch zweckmässige Behandlung zum Rückgang gebracht werden, so genügen oft kurze Zeit wirkende ungünstige äussere Verhältnisse, um schwere Recidive herbeizuführen, die sich dann Schlag auf Schlag, Jahre hindurch wiederholen.

Die ätiologischen Verhältnisse, welche dieser abnormen Erscheinungsweise des Prozesses zu Grunde liegen, sind zwar bis heute noch nicht in ihrem vollen Umfange klar gelegt, jedoch haben sich bei fortgesetzter genauer Beachtung einschlägiger Wahrnehmungen manch wichtige Faktoren eruieren lassen, denen zweifellos eine ätiologische Bedeutung für das Zustandekommen der malignen Syphilis zukommt. So betont bereits Ory in seiner Abhandlung, dass die bösartige Syphilis hauptsächlich bei solchen Menschen sichtbar sei, deren Organismus aus irgend einem Grunde untergraben ist und an Widerstandsfähigkeit einbüsste, welche Auffassung seither auch in den Beobachtungen von Bäumler, Krowczynski, Zeissl, Engelstedt, Fournier und vielen anderen ihre Bestätigung fand. So fanden sich als ursächliche Momente lymphatischer Habitus, Skrophulose, Tuberkulose, Malaria, Alkoholismus, Schwangerschaft, Stillen des Kindes, schlechte Ernährungsverhältnisse u. a. angegeben. Quinquaud und Ullmann haben die maligne Syphilis besonders im vorgeschrittenen Lebensalter — bei Greisen — wahrnehmen können.

Ausserdem ist manch' anderen Umständen, so namentlich klimatischen Einflüssen, für die Malignität der Erkrankungsform eine gewisse Bedeutung nicht abzusprechen. Insofern andere Klimate, insbesondere die Tropen, die Stätte verschiedener exotischer Schädlichkeiten (Gelbes Fieber, Leber- und Darmaffektionen etc.) abgeben, welche für Fremde verderblich werden können, pflegt eine in ungewohnten Himmelsstrichen acquirierte Lues, gewiss durch das Hinzutreten solch neuer Alterationen, oft genug die maligne Form anzunehmen.

Ob nicht auch einer erhöhten Virulenz des Syphiliskontagiums ein bestimmender Einfluss auf die Malignität der Infektion zukommt, lässt sich nach unserer heutigen Kenntnis des Giftes nicht entscheiden. Die gelegentlich gemachte Erfahrung, dass die Infektionsquelle eine benigne Syphilisform aufweist und andererseits die Krankheitsprodukte der malignen Syphilis bei weiterer Übertragung keineswegs maligne Formen, sondern gewöhnliche Syphilide erzeugen, würde eher dagegen sprechen. Auch weist die Beschaffenheit des Initialaffektes durchaus keine belangreichen Beziehungen zur Schwere der nachfolgenden Allgemeinerscheinungen auf. Der in diesem Sinne herangezogene häufig wahrgenommene Phagedänismus der Initialmanifestation scheint viel wahrscheinlicher selbst bereits den Ausdruck einer gestörten Konstitution abzugeben, als die Bösartigkeit der Folgeerscheinungen zu bedingen.

Indessen wäre nach Analogie bekannter krankmachender Keime (v. Roter, Milzbrand) wohl zuzugeben, dass die Virulenz des Syphiliskontagiums an und für sich schon verschieden, unter Umständen auch erhöht sein kann, so dass die maligne Syphilis auch bei vorher völlig gesunden kräftigen und in keiner Weise geschwächten Individuen auftreten und selbst einen funesten Ausgang nehmen kann.

Es wäre aber auch möglich, dass Individuen, deren Generation in der Ascendenz bisher von Syphilis verschont geblieben war, von dem Kontagium schwerer betroffen würden; das Syphilisvirus wiese dann nur relativ eine erhöhte Virulenz auf.

Je mehr wir in die Lage kommen werden, den Ursachen der Malignität der Syphilis mit unseren modernen Mitteln näher zu treten, umsomehr wird es uns gelingen, die bis nun dunklen Verhältnisse zu beleuchten.

Einer unserer Fälle wurde nach der Richtung näher untersucht, wobei wir ausser anderen Ursachen in der sekundären Staphylokokken-Infektion einen Faktor kennen lernen konnten, der zur Malignität der Erkrankung wesentlich beizusteuern vermag.

Es handelte sich um einen 38jährigen, seit frühester Jugend dem Trunke ergebenen Mann, der ausserdem noch in letzter Zeit durch schlechte Ernährung und deroute Wohnungsverhältnisse arg herabgekommen war. Unter diesen Umständen luetisch infiziert, nahm die Initialmanifestation, die am inneren Präputialblatte sass, alsbald einen phagedänischen Charakter an und führte zu ausgebreiteten Zerstörungen im Bereiche des Penisinteguments. Das schon nach einer 3 wöchentlichen zweiten Inkubation manifest werdende Exanthem zeigte die tuberkulo-ulceröse Form in ihrer excessivsten Entwickelung. Bis taschenuhrgrosse Rupia- und Ecthyma-Plaques übersäeten den Stamm, das Gesicht, Kopfhaut und Extremitäten, wobei die Efflorescenzen fast durchwegs noch einen breiten entzündlichen Umsäumungshof erkennen liessen. Von diesen Entzündungssäumen nahmen vielfach Infiltrationsstreifen ihren Ausgang, die, gleich lymphangoitischen Leisten, 2 bis 3 cm weit in die verschont gebliebenen Hautbezirke sich ausbreiten. Aus solchen randständigen Infiltrationsleisten konnte bei wiederholter Exploration (Excision und Aussaat) nebst nicht pathogenen Saprophyten, der Staphylococcus albus aus der Gruppe der Eitererreger in Reinkultur gewonnen werden.

## 7. Initialer syphilitischer Ikterus.

Litteratur.

1. Gubler, Mèmoire sur l'ictère qui accompagne quelque fois les èruptions syphilitiques prècoces. Gaz. méd. de Paris 1854.
2. Engel-Reimers, Über die visceralen Erkrankungen in der Frühperiode der Syphilis. Monatshefte f. prakt. Dermatol. 1892.

3. **Senator**, Verhandlungen des Congresses für innere Medicin 1893.
4. **Lasch, O.**, Icterus syphiliticus praecox. Berliner klin. Wochenschr. 1894.
5. **Josef, M.**, Über Icterus im Frühstadium der Syphilis. Archiv f. Dermatol. u. Syphilis 1894.
6. **Lang, E.**, Vorlesungen über Pathologie u. Therapie der Syphilis. 1895.

Das bisher vorliegende pathologisch-anatomische Substrat für syphilitische Leberaffektionen lässt feststellen, dass sich der luetische Prozess gleich wie in anderen visceralen Organen so auch in der Leber bald als diffuse, gummöse Infiltration manifestiert, bald in Form singulärer und multipler Gummabildungen in Erscheinung tritt.

Bei der diffusen Infiltration wird eine Zellenneubildung überall im interlobulären Bindegewebe, den Gefässen entlang, angetroffen; an Stellen, wo die neugebildeten Zellen sehr dicht liegen, verdrängen sie die um die Kapillaren herum angeordneten Leberzellen im Innern der Acini vollkommen und veranlassen so deren Zerfall. Die Gummata stellen hirsekorn- bis wallnussgrosse und noch grössere Geschwülste dar, die entweder oberflächlich, oder am Rande, oder im Bindegewebe der Capsula Glissonii um grössere Gefäfsstämme situiert sind.

Da die angeführten Veränderungen meist erst in vorgerückten Perioden der Erkrankung zur Wahrnehmung gelangten, so war früher fas allgemein die Annahme verbreitet, dass die Leber von Syphilisprodukten nur in Spätperioden der Erkrankung befallen werden könne. Indessen haben die Erfahrungen, die sich diesbezüglich in letzter Zeit noch reichlicher gewinnen liessen, gelehrt, dass das syphilitische Virus seinen schädigenden Einfluss auf das Lebergewebe auch schon in frühen Stadien der Erkrankung zu äussern vermag, was sich hauptsächlich symptomatisch in dem frühzeitigen Auftreten von Ikterus zu dokumentieren pflegt. Obwohl bereits Ricord über Beobachtungen berichtete, in welchen Ikterus mit den ersten Manifestationen der Syphilis zusammenfiel und schon Gubler wie dessen Schüler Luton und Foville, später auch Lancereaux durch exakte Beobachtungen darzulegen bemüht waren, dass der fragliche Ikterus in der That in engem Zusammenhange mit der konstitutionellen Syphilis stehe und als erstes Zeichen einer syphilitischen Hepatitis anzusehen sei, so ist diese wichtige Erscheinung doch erst in neuerer Zeit an der Hand einschlägiger Wahrnehmungen einer eingehenderen Würdigung unterzogen worden. So berichtet Engel-Reimers in einer gründlichen Bearbeitung dieses Themas, den Ikterus im Frühstadium der Syphilis sogar in zwei Prozent aller seiner Fälle haben verfolgen zu können. Ähnliche Beobachtungen konnten auch wir zu wiederholten Malen anstellen, ohne uns jedoch über die Häufigkeit des initialen Ikterus percentuell ausdrücken zu wollen. Bei allen unseren Kranken war de

Ikterus als Begleiterscheinung einer ersten Syphiliseruption oder Frührecidive zu verzeichnen und fehlten, einzelne Fälle ausgenommen, alle Zeichen, die auf einen Gastroduodenalkatarrh hätten hindeuten können; die Leber erwies sich hierbei mässig vergrössert, druckempfindlich, ohne sonstige Veränderungen darzubieten. Hierhergehörige Beobachtungen teilt auch Lasch aus der Breslauer Hautklinik mit und jüngst berichtet noch Josef über drei eigene Wahrnehmungen. In all diesen Fällen bietet der Ikterus in seinem Auftreten und Verlaufe keine Besonderheiten dar, welche seine spezifische Provenienz verraten würden. Das von Engel-Reimers hervorgehobene Moment, dass nur jene Luetiker von Ikterus befallen werden, die eine schwere Form der Lues aufweisen und starke Adenopathien zeigen, mag wohl für manche Fälle seine Richtigkeit haben, trifft jedoch nicht immer zu. Nach Fournier schwindet der syphilitische Ikterus in 12—15 Tagen; doch unterliegt die Dauer desselben solchen Schwankungen, dass hieraus ein differentialdiagnostisches Merkmal der katarrhalischen Form gegenüber kaum gewonnen werden kann.

Wenn wir auch nicht im Stande sind, diese in der Frühperiode der Syphilis sich manifestierende Ikterusform von vornherein als spezifisch zu erkennen, so kann nach den zahlreichen bisher vorliegenden exakten Wahrnehmungen doch kein Zweifel mehr darüber bestehen, dass zwischen dem Ikterus und der Syphilis ätiologische Beziehungen obwalten müssen. Über die Natur derselben können wir uns bis heute nur in Vermutungen ergehen, da wir bei der günstigen Verlaufsweise der Erscheinung über keine anatomischen Behelfe verfügen, die genügend zur Klärung der pathogenetischen Verhältnisse beitragen würden.

Es ist sehr wohl denkbar, dass in manchen Fällen, gleichzeitig mit dem Auftreten von Hautexanthemen, Hyperämien auf der Schleimhaut der Gallengänge und erythematöse Schwellung derselben, zum Verschluss ihres Lumens und zum Ikterus führen. Nach unserer Auffassung über die Beziehungen der pathologischen Veränderungen zu dem Syphiliskontagium erscheint für manche Fälle eine solche Annahme wohl zulässig. Lancereaux und Cornil führen den Ikterus auf eine Kompression des Ductus choledochus durch geschwollene portale Lymphdrüsen zurück; welche Ansicht auch Engel-Reimers, gestützt auf Sektionsergebnisse, acceptiert. In den seltenen Fällen, bei welchen sich in einer recenten Syphilis das Bild der akuten gelben Leberatrophie hinzugesellte, fand Engel-Reimers in der That mächtige Drüsenschwellungen an der Leberpforte, die den Gallengang komprimierten. Andererseits wäre es auch denkbar, dass ein selbständiger oder vom Gastroduodenaltrakt fortgeleiteter Katarrh der Gallenwege, gleich anderen Schleimhauterkrankungen als Ausdruck eines irritativen Syphilisprozesses einen einfachen Ikterus im

Gefolge hat, ohne eigentliche Erkrankung der Leber. Nebenher ist immerhin der Möglichkeit Raum zu geben, dass, wie irgend ein Infektionsstoff, auch das Syphiliskontagium, vielleicht durch seine Stoffwechselprodukte, derart auf das Parenchym der Leber (und anderer Organe) einwirkt, dass hieraus Ikterus hervorgeht; man könnte da ganz gut von einem toxischen und zwar von einem syphilotoxischen Ikterus sprechen. Möglich, dass derselbe in eine gewisse Analogie mit jener Form des Ikterus zu bringen wäre, welchen einige Kliniker mit Infektion, andere mit Intoxikation in Zusammenhang bringen.

## 8. Syphilitische Rückenmarkaffektionen.

Litteratur.

1. Jürgens, R., Über Syphilis des Rückenmarks und seiner Häute. Charité-Annalen, Bd. X, 1885.
2. Möller, M., Rückenmarksyphilis. Archiv f. Dermatol. u. Syphil. 1891.
3. Erb, R., Über syphilitische Spinalparalyse. Neurologisches Centralbl. 1892.
4. Oppenheim, H., Nervenkrankheiten. 1894.
5. Fournier, A., Les affections parasyphlitiques 1894.
6. Obersteiner, H., und Redlich. E., Über Wesen u. Pathogenese der tabischen Hinterstrangdegeneration. Arbeiten aus dem Institut f. Anatomie u. Physiologie des Centralnervensystems an der Wiener Universität. 1894.
7. Lang, E, Vorlesungen über Pathologie u. Therapie der Syphilis. 1895.
8. Marx, Untersuchungen über den Patellarreflex Zeitschr. f. Dermatol. 1894.

Unter den ätiologischen Momenten, welche in der Pathologie des Zentralnervensystems eine Rolle spielen, kommt der Syphilis eine hervorragende und wichtige Bedeutung zu, welche ihren schädigenden Einfluss auf die nervösen Zentralorgane in allen Stadien des Prozesses zu äussern vermag.

Hier soll nur der Affektionen des Rückenmarks gedacht werden.

Im Gegensatze zur früher verbreiteten Anschauung, dass die Syphilis des Nervensystems, gleich jener der Eingeweide, erst in der Spätperiode der Erkrankung in Erscheinung tritt, lehren aufmerksame Beobachtungen und eingehende Untersuchungen aus neuerer Zeit, dass die spezifischen Nervenläsionen, somit auch die luetischen Affektionen des Rückenmarkes, schon in eine Phase der Syphilis fallen, welche nicht zu weit von der Infektion entfernt ist, ja oft sogar zu einer Zeit manifest werden, in welcher die Verallgemeinerung der Infektion im Organismus eben erst ihren Anfang genommen hat.

So sind gewisse kurz dauernde Symptome, welche zuweilen dem Ausbruche des syphilitischen Exanthems vorangehen oder dasselbe begleiten wie: Schmerzen und Paraesthesien in den Beinen in Verbindung mit

Schwächegefühl und Müdigkeit bereits als der Ausdruck einer spinalen Meningèalirritation aufzufassen, auf welche bekanntlich Eduard Lang schon früher (1880) die Aufmerksamkeit hingelenkt hat und welche aller Wahrscheinlichkeit nach in einer stärkeren Hyperämie oder auch leichten Infiltration der Rückenmarkshüllen bedingt sein mag.

Diesen initialen Reizerscheinungen an die Seite zu stellen, ist als objektives Phänomen die Steigerung der Haut- und Sehnenreflexe vor dem Ausbruche des Exanthems, welche fast gleichzeitig von E. Finger und A. Jarisch eruierte Erscheinung jüngst noch durch die physikalisch exacten Versuchen von Marx eine weitere Bestätigung fand. Marx, der mit dem von Heller angegebenen Apparat Messungen des Patellarreflexes vornahm, konnte nämlich in 24 Fällen recenter Lues nachweisen, dass zur Zeit des alleinigen Bestehens des Initialaffektes und in den ersten Tagen des Exanthems eine bedeutende Erhöhung des Reflexes besteht, während die Höhe der normalen Kurve bei Männern rechts 27°, links 25° beträgt, zeige dieselbe bei Syphilis ein Ansteigen auf 38,2° rechts und 30° links.

Alle diese Erscheinungen schwinden zwar bald wieder spontan oder nach eingeleiteter Behandlung ohne Spuren zu hinterlassen; eine tiefere Bedeutung kommt ihr aber immerhin insofern zu, als die einmal bestandene Meningealirritation späterhin den Ausgangspunkt für gummöse Veränderungen abgeben kann, welche Annahme von Lang schon seit Jahren vertreten, in Wahrnehmungen von Leloir, Möller u. a. ihre anatomische Stütze fand.

Was nun die spezifischen Läsionen des Rückenmarkes betrifft, so nehmen dieselben zwar meist von syphilitischen Erkrankungen der weichen Meningen ihren Ausgangspunkt, jedoch können auch Prozesse im Wirbelkanal, wie gummöse Periostitis der Wirbel, Caries, Exostosen derselben durch Druck, Verschiebung und Übergreifen der entzündlich gummösen Veränderungen auf die Dura mater (Pachymeningitis externa gummosa) das Rückenmark und dessen Häute indirekt beeinflussen. Indessen gehören im Allgemeinen luetische Affektionen der Wirbel nicht zu den häufigen Beobachtungen und noch seltener sind die von denselben abhängigen Erkrankungen des Markes und seiner Häute, welche Thatsache in den anatomischen Verhältnissen ihre Erklärung findet. Indem nämlich die Beinhaut des Wirbelkanals mit der Dura mater spinalis nicht zu einem Blatt vereinigt ist, sondern vielmehr durch eine breite Lage von lockerem und gefässreichem Fettgewebe von der letzteren getrennt erscheint, so wird das Übergreifen des Prozesses vom Knochen auf das Mark erheblich erschwert (Jürgens).

Von den syphilischen Erkrankungen im Innern des Vertebralkanals fällt die wichtigste Rolle den Meningealprozessen zu. Diese lokalisieren

sich meist in den weichen Häuten — besonders der Pia mater — von wo aus erst ein Übergreifen auf das Mark stattfindet.

Makroskopisch erscheinen die Meningen verdickt, von speckigem, sulzigen, gallertigen, auch derb fibrösem Gewebe durchsetzt, das vielfach zu Verwachsungen der weichen Häute mit der Dura einerseits und der Meningen mit dem Marke andererseits führt. Die Veränderungen nehmen selten die ganze Höhe des Rückenmarkes und in derselben Intensität ein, häufig ist nur ein Hals-, Brust- oder Lendenabschnitt mehr ergriffen oder zwei von ihnen. Mikroskopisch ist diese Meningitis, die als das Prototyp der luetischen Rückenmarkserkrankungen hingestellt werden kann, durch eine Verdichtung der Pia und kleinzellige diffuse Infiltration derselben gekennzeichnet, welch letztere am stärksten längs der Gefässe auftritt und oft in der Nähe der Hinterstränge in besonders intensiver Ausbreitung angetroffen wird. In dem neugebildeten Gewebe erscheinen hie und da umschriebene Partien, in denen es zur lokalen Gummabildung gekommen ist. Am meisten vortretend sind die Gefässalterationen, von welchen sowohl die Arterien als auch die Venen betroffen werden. In welchen Schichten der Gefässe der Ausgangspunkt der Veränderungen zu suchen sei, bildet eine bis heute noch strittige Frage. In Bezug auf die Arterien gilt für Heubner die Erkrankung des Intima als die primitive Alteration, Köster erblickt in der Entzündung der Media (Mesarteritis) die initiale Gefässveränderung; während Baumgarten, Rumpf, M. Lanceraux den Ausgangspunkt der Läsion in die Adventitia (Periarteritis) verlegen, wobei den Vasa vasorum und den Lymphgefässen eine wichtige Rolle zufallen soll. Schmauss verzeichnet, dass alle Gefäfsschichten unregelmässig und ohne System ergriffen werden können und nimmt eine Panarteritis an. Den gleichen Ursprung haben auch die Veränderungen an den Venen an welchen jedoch die Läsionen meist viel prononzierter erscheinen, wofür die geringe Resistenz der Venenwände geltend gemacht wird,

Die Entzündung der Gefässwände nimmt gewöhnlich einen diffusen Charakter an, jedoch besteht vielfach auch die Tendenz zur Formation umschriebener Knötchen (miliare Gummen), die oft um Riesenzellen gelagert sind. Solchen gummösen Knötchen begegnet man zuweilen in den Wänden der Venen, die dann schon äusserlich durch knotige Auftreibung die Einlagerung verrathen, aber auch in der Substanz des Markes finden sich gelegentlich ähnliche kleinste Infiltrate, wo sie meist um kapillare Gefässe gelagert erscheinen. Haben die vaskulären Veränderungen längere Zeit bestanden, so retrahieren sich die stark verdichteten Wände, wodurch die Gefässe schliesslich obliterieren oder es findet Thrombenbildung statt. Es werden so besonders die Venen zu soliden Strängen, die später-

hin der hyalinen oder körnigen Degeneration anheim fallen. Jedoch muss hervorgehoben werden, dass es besonders die kleinsten Gefässe des Markes und die Endarterien sind, die zu diesen hochgradigen obliterierenden Veränderungen tendieren, aus deren frühzeitiger Destruktion es auch erklärlich wird, dass man degenerativen Veränderungen des Nervengewebes zu einer Zeit begegnet, in der die gröberen Arterienäste noch ein weites Lumen besitzen oder oft nur ganz unbedeutende Veränderungen erkennen lassen. Die anatomischen Veränderungen des Rückenmarkes selbst sind hauptsächlich durch Stauung, Thrombosen, Blutergüsse und was das Wichtigste, durch Erweichung der Marksubstanz charakterisiert, welche Läsionen in erster Reihe auf die Zirkulationsstörungen zurückzuführen sind, bedingt durch die geschilderte Erkrankung der Gefässe und zwar vorzüglich in der Pia. Aber auch dadurch kann es zu ausgebreiteten Zerstörungen des Rückenmarkes kommen, dass von den pialen gummösen Infiltraten aus keilförmige Zapfen und Sprossen weit in das Mark eindringen und die umgebende Nervensubstanz in den Zustand der Entzündung und Atrophie versetzen (Oppenheim, Siemerling). Da zahlreiche Gefässe betroffen werden und die Infiltrate auch auf grosse Strecken verbreitet sind, so ist es selbstverständlich, dass die Veränderungen diffus in den Häuten und im Rückenmarke sich vorfinden, sowohl in der Höhe, als auf dem Querschnitte und sich an ein gewisses Faser- oder Zellsystem nicht halten. Eine Ausnahme scheinen die wenigen Fälle von Poliomyelitis anterier zu bilden, wo infolge anatomischer Verhältnisse und zufälliger Beschränkung der Gefässveränderung auf die Arteria centralis die graue Substanz allein vom syphilitischen Prozesse affiziert erschien und das Bild der anämischen Nekrose mit Atrophie der grossen Ganglienzellen der Vorderhörner darbot. (Rumpf, Eisenlohr.)

Die Erweichungsherde des Markes präsentieren sich am Schnitte, wie ödematös zerfliessend, von rosenroter, rot gespränkelter Farbe, die graue Substanz oft aufgelockert und schlecht gegen die weisse abgegrenzt. Die nervösen Elemente sind in den Herden hochgradig degeneriert und reduziert, die Nervenbündel der grauen Substanz, die Axenzylinder zeigen spindelförmige Auftreibungen, sind vielfach abgebrochen, fragmentiert, die Myelienscheiden varicös, vom nackten Axenzylinder weggefallen; dazwischen Haufen von kleineren und grösseren Klümpchen und Schollen, die aus degenerierten Myelienscheiden hervorgegangen sind. Die infolge zerstörter Nervenelemente stark vortretende Zwischensubstanz besteht aus einem oft besonders zierlichen Glianetze, dessen Maschen ausser von den oben angeführten Degenerationsformen, von vielfach geschrumpften und veränderten Fettkörnchenzellen erfüllt sind. Je älter die Herde desto dichter erscheinen dieselben von der sklerosierten Neuroglia durchzogen. Die medulläre Erweichung

präsentiert sich oft in Form transversaler Herde, namentlich in Fällen, wo die Gefässe eines umschriebenen Rückenmarksabschnittes bereits besonders dicht ergriffen sind; aber auch in solchen Fällen pflegt die Degeneration nicht gleichmässig den ganzen Querschnitt zu betreffen, sondern vielmehr die marginale Zone als die graue Substanz zu affizieren. Bei längerem Bestande der Erweichungsherde schliesst sich dann eine sekundäre Degeneration an, von welcher die entsprechenden Fasersysteme betroffen werden. Hinzuzufügen wäre noch, dass sich die Erkrankung des Markes nicht gleichmässig entwickelt. So findet man an der Seite alter Erweichungsherde degenerative Alterationen frischesten Datums, alte, narbig ausgeheilte Stellen grenzen an neu entstandene nekrotische Partien.

Ausser den angeführten Veränderungen kommen ganz ausnahmsweise auch grössere umschriebene Gummata im Rückenmarke vor und gelegentlich auch Formen, in welchen eine prononcierte Wurzelerkrankung das anatomische Bild beherrscht, als Neuritis und Perineuritis spinalis gummosa. (Kahler, Buttersack, Jürgens.)

Diesen variablen pathologisch-anatomischen Prozessen, die ausserdem noch häufig mit entsprechenden Veränderungen der basalen Meningen und des Hirns in Kombination treten, entspricht im Grossen und Ganzen ein ebenso vielgestaltiges als wechselndes Krankheitsbild.

Die gewöhnlichen Erscheinungen, die die meningitischen Prozesse im Rückenmark mit sich bringen, sind namentlich von Oppenheim in sehr deutlicher Weise zusammengestellt worden. Es werden da hervorgehoben Rückenschmerzen, Steifigkeit des Rückens ausstrahlende Schmerzen längs der Interkostalnerven, Gürtelgefühl, sodann einzelne Anästhesien, und namentlich in schubweiser Form sich entwickelnde paraplegische Zustände, die nicht von einem Herde aus sich erklären lassen, sondern wenn man sie wie Ausfallssymptome auffassen wollte, mehrere Krankheitsherde zur Erklärung erfordern würden. Seltener spielt eine Rolle das wechselnde Verhalten der Sehnenreflexe, die bald gesteigert, bald wieder vermindert sein können. Alle diese Erscheinungen sind durch eine besondere Variabilität und Unbeständigkeit ausgezeichnet. Von einem Tag zum andern wechselt das Verhalten der Reflexe, der Motilitäts- und Sensibilitätsstörungen.

Ist es zur definitiven Zerstörung nervöser Elemente gekommen, so nehmen die Symptome an Schwere zu und persistieren. — Meist ohne Gelegenheitsursache entwickelt sich nach Art einer Apoplexie plötzlich Paraplegie der Beine und man hat das bekannte Bild der spinalen Paralyse. Die Sensibilität zeigt die verschiedensten Störungen ihrer Qualitäten bis zur absoluten Anästhesie, dabei kommen Para- und Hyperästhesien vor. Störungen seitens der Sphincteren pflegen nie zu fehlen, wobei die

Blasenalteration meist intensiver ausgesprochen erscheint, als die Störung seitens des Mastdarmes.

Bei nicht zu schweren Attaquen kann es noch zur Besserung der Erscheinungen kommen, ehe sich tiefere trophische Läsionen entwickelt haben. Späterhin gesellen sich den Erscheinungen noch spastische Phänomene bei und nimmt der Prozess einen schleppenden chronischen Verlauf; der letale Ausgang wird in solchen Fällen meist durch Komplikationen seitens der affizierten Blase, purulente Infektion, aufsteigende Pyelo-Nephritis oder Decubitus u. a. herbeigeführt.

In mehr subakuten Fällen bedingen häufig Bulbärerscheinungen den letalen Ausgang.

Neben dieser allgemeinen Manifestation, die für sich allein keineswegs auf eine spezifische Erkrankung des Rückenmarkes und seiner Hüllen hinweisen, gibt es gewisse regelmässig wiederkehrende Symptomenkomplexe, die zu Aufstellung eigener Krankheitsformen geführt haben, deren Beziehung zur Syphilis teils anatomisch begründet erscheint, teils durch die klinische Wahrnehmung, sowie dem zweifellosen günstigen Einfluss der antiluetischen Therapie nahe gelegt wird. So bezeichnet Oppenheim eine Form als Pseudotabes syphilitica, die darauf zurückzuführen ist, dass der spezifische Prozess von den Meningen bis auf das Gebiet der Hinterstränge und auf die hinteren Wurzeln übergreift. Den anatomischen Verhältnissen entspricht in solchen Fällen ein Krankheitsbild, in welchem das Kniephänomen, Ataxie, lancierende Schmerzen, Blasenbeschwerden etc. die Haupterscheinungen darstellen; dazu kommen noch den tabischen analoge Hirnsymptome wie: Augenmuskellähmungen, Pupillenstarre, Kehlkopflähmungen, nervöse Taubheit, Anästhesie im Trigeminusgebiet, die teils durch basalmeningitische und gummös-neuritische Prozesse, teils durch einfache atrophische Veränderungen der entsprechenden Hirnnerven oder ihrer Wurzeln bedingt sind.

Die besondere Lokalisation spezifisch meningitischer Veränderungen in der Umgebung der Cauda equina, wobei es zur Verwachsung der Wurzeln unter einander und den Meningen gekommen war, hat in einer Reihe von Fällen zu einem Krankheitsbilde Anlass gegeben, das sich besonders durch ausstrahlende Schmerzen im Gebiete der Sacralnerven, besonders des N. pudendus, also in der Blase, dem Mastdarm, in der Darmgegend, dem Penis manifestierte, dazu kamen noch Anästhesien von analoger Verbreitung, Blasen- und Mastdarmlähmung, sowie Impotenz.

Jüngst stellte noch Erb ein wohlcharakterisiertes und leicht erkennbares Krankheitsbild auf unter dem Namen der syphilitischen Spinalparalyse. Dieses kennzeichnet sich in aller Kürze dahin, dass die Kranken bei erster oberflächlicher Betrachtung das bekannte Bild der spastischen Spinallähmung

in Gang, Haltung und Bewegung darbieten, dass sich dabei sehr gesteigerte Sehnenreflexe, aber verhältnismässig nur geringe Muskelspannungen finden, dass ganz regelmässig eine Beteiligung der Blase, dagegen eine meist nur geringe, aber doch stets nachweisbare Störung der Sensibilität vorhanden ist. Erhebliche Schmerzen pflegen dabei nicht besonders zu Tage zu treten. Muskelatrophien fehlen; die Arme zeigen ein ganz normales Verhalten in ihrer Motilität und Sensibilität, die Hirnnerven bleiben frei. Die Entwickelung des Leidens ist meist eine allmäliche. Der Verlauf zeigt eine unverkennbare Tendenz zur Besserung, besonders nach energischen spezifischen Kuren. Das Leiden erscheint verhältnissmässig früh nach der luetischen Infektion. Die entsprechenden anatomischen Veränderungen, die dem Symptomenkomplexe zu Grunde liegen, möchte Erb auf eine Querschnittläsion in der Höhe des Dorsalmarkes beziehen. Jedoch ist das zur Zeit vorliegende pathologisch-anatomische Substrat noch nicht genügend, um im Sinne der Erb'schen Auffassung, eine eindeutige Verwertung zu gestatten.

Ausser den bisher erörterten spezifischen Rückenmarkserkrankungen gibt es auch solche, welche in die Reihe der »parasyphilitischen« Affektionen zu stellen sind, dass heisst, in die Gruppe jener Erkrankungen, welche nach der Definition Fourniers zwar keinen spezifischen Charakter mehr aufweisen, auch keiner antiluetischen Behandlung mehr weichen, aber nichts destoweniger mit der Syphilis in Zusammenhang zu bringen sind.

Von der Überzeugung geleitet, dass es sich bei der Syphilis um eine parasitäre Erkrankung handelt, hat Lang bereits vor Jahren das Verhältnis ähnlicher Erkrankungen zur Syphilis dahin präzisiert, dass möglicherweise das Syphilis-Virus Toxine produziert, die im Laufe der Zeit auf das Zentralnervensystem einen deletären Einfluss zu üben vermögen.

Von Rückenmarkserkrankungen gehören in diese Kategorie ausser der Tabes noch gewisse Formen der progressiven Muskelatrophie, die erst in jüngerer Zeit aus Beschreibungen Raymonds (1893) allgemeiner bekannt wurden.

Bereits früher haben Vulpian, Rendu u. a. hierher zu zählende Fälle beobachtet, die alle Lues in ihren Antecedentien aufwiesen und bei welchen es zu Krämpfen, lancinierenden Schmerzen, paretischen Erscheinungen und schliesslich zu fortschreitenden Muskelatrophien gekommen war, die dann zu letalem Ausgange führten. Von der Atrophie werden in rascher Ausbreitung die Muskeln der Arme, Beine, späterhin das Diaphragma und die Glottismuskeln befallen.

Anatomisch waren die Alterationen auf eine intensive diffuse vaskuläre Myelitis mit Verdickung der Meningen zu beziehen, mit welchen Veränderungen eine hochgradige Gefässveränderung einherging.

Wenngleich vorläufig diese Befunde ebensowenig wie die bei der Degeneration der Hinterstränge gewonnenen die Abhängigkeit der genannten Rückenmarksaffektionen von der Lues verständlich machen, so muss doch die Möglichkeit zugegeben werden, dass weitere Untersuchungen diesbezüglich manche Klärung bringen können.

Ein erster Schritt ist bei der Tabes zu verzeichnen. Bisher lagen nämlich für die Beurteilung der Beziehungen der Tabes zur Syphilis nur Anhaltspunkte vor, die auf statistischen Belegen fussten, indem die Lues in den Antecedentien der Tabes die häufigste Erkrankung darstellt. (Fournier 87 bis 93 %, Erb 88 bis 89 %, Déjérine 92 bis 94 %.)

Um so wertvoller sind darum die jüngsten Untersuchungen von Obersteiner und Redlich, deren interessante Befunde, die oft ventilierten Relationen beider Erkrankungsformen nun auch in anatomischer Beziehung sehr gut zu stützen vermögen. Auf Rückenmarkslängschnitten von Tabikern konnten die erwähnten Autoren deutliche Einschnürungen der Pia an jenen Stellen nachweisen, wo die hinteren Wurzeln durchtreten; ausserdem fanden dieselben konstant sklerotische Veränderungen der am Grund der Einschnürungen liegenden Gefässe, sowie chronisch-entzündliche Vorgänge an den Meningen in Form von Bindegewebshyperplasie. Die anatomischen Veränderungen bei Tabes dorsalis liessen sich diesen Befunden nach der Art erklären, dass die piale Einschnürung zu Degeneration der hinteren Wurzeln und diese wieder zu aufsteigenden Veränderungen in den Hintersträngen führt. Die Beziehungen zur Syphilis aber wären in dem meningitischen Prozesse sowie in den Gefässveränderungen gegeben.

---

13.

# Menschliche und tierische Pseudotuberkulose.

Von

**C. J. Eberth**, Halle, und **H. Preisz**, Budapest.

## Litteratur.

1. Deyl, J., Experimentelle Untersuchungen mit der Pseudotuberkulose, besonders am Auge. Academie des Sciences de l'empereur Francois Joseph I. Prag 1894.
2 Meyer, Carl, Über einen Fall von Fremdkörperperitonitis. Jena 1893.
3. Cramer und Schultze, Beitrag zur Kasuistik und Anatomie der Pseudogliome der Retina. Archiv f. Augenheilk. von Knapp u. Schweigger 1894, S. 293.
4. Manasse, Virchows Archiv, Bd. CXXXVI, 1894.
5. Ruge, Virchows Archiv, Bd CXXXVI, 1894.

Deyl (1) sah nach Einreiben der Pfeiffer'schen Pseudotuberkulosebazillen in die verletzte oder intakte Konjunktiva des Kaninchens in 4 bis 6 Tagen eine akute Konjunktivitis mit zahlreichen Knötchen entstehen, die bald in follikuläre Geschwüre übergingen, welche nach 2 Wochen verheilten. Die Tiere blieben am Leben. Werden dagegen dieselben Bazillen in die Vorderkammer von Kaninchen oder Meerschweinchen gebracht, so entsteht eine akute Entzündung mit flockenförmigen Exsudaten und Pseudomembranen und von hier aus Dissemination in innere Organe mit Bildung zahlreicher Knötchen, wodurch die Tiere gewöhnlich zu Grunde gehen.

In den Knötchen tritt bald eine Koagulationsnekrose ohne epithelioide oder Riesenzellen ein. Die Bazillen werden in ähnlichen Formen wie die geimpften als ovoide oder Kokkengebilde oder in zooglöischen Massen angetroffen. Nach Gram färben sie sich nicht.

Die Pseudotuberkulose des Menschen, nicht bazillären Ursprungs — mit tuberkelähnlichen Knötchen, welche Riesenzellen einschliessen, die, wie es scheint, in den meisten Fällen eine Fremdkörpertuberkulose darstellt, hat verschiedene Forscher beschäftigt.

Hanau und Meyer (2) beschrieben eine Fremdkörpertuberkulose mit Riesenzellen, die einmal ihren Ausgang von kleinen Speiseresten genommen

hatte, welche durch ein perforiertes Ulcus ventriculi rotundum in die Bauchhöhle ausgetreten waren, das anderemal durch Cholestearinkrystalle, welche durch Platzen einer Ovarialcyste freigeworden waren, veranlasst war.

In dem von Cramer und Schultze (3) untersuchten Pseudogliom wurden in zahlreichen Knötchen cholestearinhaltige Riesenzellen gefunden, die wohl als Fremdkörperriesenzellen wie die um Katgutfäden gebildeten aufgefasst werden dürfen. Manasse (4) beschrieb solche Granulationsgeschwülste aus dem Gehörorgan, deren Riesenzellen verhornte abgestossene Epithelien und Cholestearinkrystalle enthielten. Ruge (5) fand solche Zellen mit dem gleichen Inhalt in einem Atherom des Rückens.

## Bazilläre Pseudotuberkulose der Tiere.

Von
**H. Preisz,** Budapest.

Litteratur.

1. Preisz, Recherches comparatives sur les pseudotuberculoses bacillaires, et une nouvelle espèce de pseudotuberculose. Annales de l'institut Pasteur. Avril 1894.
2. Kutscher, Ein Beitrag zur Kenntnis der bazillären Pseudotuberkulose der Nagetiere. Zeitschr f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, XVIII, 1894, Heft 2.

Von Pseudotuberkulose konnte mit Recht natürlich erst nach Ergründung der allgemein verbreiteten, durch den Koch'schen Bazillus verursachten Tuberkulose die Rede sein. Zur Vermeidung einer Verwechslung solcher tuberkuloseähnlicher Veränderungen, die durch Bakterien bedingt sind, von solchen, die grob anatomisch der Tuberkulose mehr oder weniger ähneln, die aber ätiologisch von jenen gründlich verschieden sind (Embolieen, kleine Fremdkörper, tierische Parasiten), werden erstere wohl allgemein als bazilläre Pseudotuberkulosen bezeichnet.

Kurz nach der Entdeckung des Tuberkelbazillus durch Koch begann eine Reihe von Veröffentlichungen über tuberkuloseähnliche übertragbare und durch Bakterien verursachte Krankheiten, die teils durch Verimpfung verschiedener Substanzen experimentell erzeugt werden konnten, teils aber spontan, zuweilen auch endemisch auftraten.

Verschiedene Forscher beschrieben mehr oder minder verschiedene Bakterien als Erreger der Pseudotuberkulose, sodass der ätiologische Begriff der letzteren nichts weniger als einheitlich erschien. Referent stellte sich die Aufgabe, vier Pseudotuberkulosen, die von verschiedenen Beobachtern, ganz unabhängig voneinander, gefunden wurden und deren Bakterien ihm zugänglich waren, einem bakteriologisch und anatomisch vergleichenden Studium zu unterziehen. Es war dies: 1. Die Pseudotuberkulose, die Nocard durch Impfung von Nasenschleim einer Kuh gewann; 2. jene,

die A. Pfeiffer durch Überimpfung von Krankheitsherden eines rotzverdächtigen Pferdes hervorrief; 3. jene, welche Zagari bei vier Meerschweinchen fand; 4. jene, die Parietti nach Einspritzung von Milch bei einem Kaninchen fand.

Sowohl die Bakterien dieser genannten Forscher als die pathologischen Veränderungen der mit denselben geimpften Versuchstiere (Meerschweinchen, Kaninchen) erwiesen sich vollkommen identisch.

Der Mikroorganismus dieser Pseudotuberkulose ist ein kurzer, plumper Bazillus mit abgerundeten Enden, oft kaum länger als breit, dessen weitere Kennzeichen folgende sind:

1. Auf der Gelatineplatte sind die oberflächlichen Kolonieen ziemlich dick, unregelmässig gestaltet, mit zackigen Rändern, 1—2 mm im Durchmesser, die tiefen Kolonieen sind bedeutend kleiner, rund, mit einem konzentrischen Ring. Die Gelatine wird nie verflüssigt, wohl trübt sich aber selbe nach längerer Zeit in der Umgebung der Kolonieen.
2. So wie auf allen gewöhnlichen Nährböden gedeiht er auch auf Agar-Agar bei Zimmertemperatur, vorzüglich aber im Wärmeschrank, und verbreitet nach mehreren Tagen einen unangenehmen Geruch; dabei giebt sich an der Oberfläche ein Irisieren zu erkennen, gleich jenem der Perlmutter oder einer Petroleumschicht auf Wasser.
3. Auf Kartoffel, auch wenn letztere stark sauer, bildet er gelb-braune oder braune Kolonieen, wobei die Kartoffel selbst grau-grünlich wird.
4. Im hängenden Tropfen offenbart er bloss Molekularbewegung und bildet lange, oft durcheinander geflochtene Ketten.
5. Er ist am Deckglase mit jeder wässerigen Anilinfarbe leicht färbbar; in Schnitten aber entfärbt er sich nach der Gram'schen Methode, und ist nur nach den schonendsten Verfahren (Löffler, Kühne) und schwer nachzuweisen.

Ausser dem genannten Falle beobachtete Nocard noch zwei endemisch auftretende Pseudotuberkulosen, einmal in einem Geflügelstalle und einmal unter Kaninchen. Auf Grund vergleichender bakteriologischer Untersuchungen hält Nocard sowohl seine letztere, bei Kaninchen gefundene Pseudotuberkulose, wie die von Charrin und Roger bei einem Meerschweinchen und von Dor bei einem Kaninchen beobachtete Pseudotuberkulose mit seiner oben erwähnten, von einer Kuh stammenden, für ganz identisch.

Referent schlug vor, diese durch ein wohlcharakterisiertes Bakterium verursachte Pseudotuberkulose mit Pfeiffer »Pseudotuberkulose der Nagetiere« (Pseudotuberculosis rodentium) und ihren Erreger mit Dor »Streptobacillus pseudotuberculosis« zu nennen.

Sehr wahrscheinlich ist es, dass die von Malassez und Vignal durch Verimpfung eines käsigen Knotens eines Kindes bei Meerschweinchen hervorgerufene »Tuberculose zoogléique«, ferner Eberths Pseudotuberkulose des Kaninchens, sowie die »Tuberculose zoogléique« von Chantemesse und von Grancher und Ledoux-Lebard mit der durch den Streptobazillus verursachten Pseudotuberkulose identisch ist. Chantemesse sah diese Pseudotuberkulose sich entwickeln bei Meerschweinchen nach Verimpfung solcher Watte, durch welche Luft aus dem Krankenzimmer von Phthisikern filtriert wurde; Grancher und Ledoux-Lebard hingegen durch Verimpfung jener Flüssigkeit, die durch eine 15 cm dicke Erdschicht nach Aufguss einer aufgeschwemmten Kultur Koch'scher Tuberkelbazillen abtropfte.

Hingegen kann das Bakterium der »fortschreitenden Granulombildung« von Manfredi, sowie der Syphilis-Bazillus von Disse und Taguchi, wenn auch die durch dieselben hervorgerufenen Veränderungen mit dieser Pseudotuberkulose Ähnlichkeit haben, mit dem Streptobazillus nicht identisch sein, da sich letzter, im Gegensatze zu jenem, nach Gram nie färben lässt.

Wie aus der Mannigfaltigkeit des Versuchsmaterials hervorgeht, ist der Streptobazillus der Pseudotuberkulose ein ziemlich weit verbreiteter Mikroorganismus.

Eine ätiologisch verschiedene Pseudotuberkulose ist jene, die Courmont durch Verimpfung von Perlknoten der Pleura einer Kuh erhielt; ihr Erreger ist ein leicht züchtbarer, dicker Bazillus, der zuweilen Fäden, aber nie Ketten bildet; eigentümlich ist es, dass frische Kulturen bei Kaninchen Knötchen bilden, Meerschweinchen aber septikämisch töten; während 20 tägige Kulturen Meerschweinchen pseudotuberkulös machen, Kaninchen aber nicht.

Histologisch hält Courmont diese Knötchen mit echten Tuberkeln für identisch; sie bestehen aus kleinen runden Zellen und Riesenzellen, epitheloide Zellen werden nicht erwähnt. Dass aber diese grossen Zellen keine Gefäſsschnitte mit gewucherten Endothelzellen, oder (da es sich um Lungenschnitte handelt) keine veränderten Alveolen gewesen, geht weder aus der Beschreibung noch aus der Abbildung hervor.

Eine von den bisherigen ätiologisch verschiedene Pseudotuberkulose fand Referent bei einem Schafe, dessen eine Niere, bedeutend vergrössert, fast ganz aus haselnussgrossen, zum Teil konzentrisch geschichteten und verkalkten, derben oder mörtelartigen käsigen Herden bestand; in der anderen fand sich ein nussgrosser ähnlich beschaffener Herd. In die Blutbahn injiziert, machte die käsige Substanz bei Meerschweinchen und Kaninchen nach wenigen (3—4) Tagen allgemeine, auch auf Muskeln sich er-

streckende Knötchenbildung entstehen. Bei subkutaner Impfung verbreitet sich der Prozess am Wege des Lymphapparates, gleich wie bei der Pseudotuberkulose der Nagetiere.

Der Erreger dieser Pseudotuberkulose ist ein sehr kleiner, d. h. feiner Bazillus, der sich mit wässerigen Anilinfarben und nach Gram sehr gut färben lässt; zerreibt man ein Knötchen am Deckglase und färbt man mit wässerigem Fuchsin oder Gentianaviolett, so erscheinen die Bazillen als sehr dünne (kaum dicker als jene des Schweinerotlaufs) Stäbchen, 2—4 mal länger als breit, zuweilen aber auch länger. Bei genauer Betrachtung lässt sich eine ungleichmässige Färbung des Plasmas oder mässige Auftreibung eines Endes erkennen. Zumeist bilden die Bazillen dichte Gruppen, innerhalb oder ausserhalb von Zellen. Bei Zimmertemperatur gedeiht dieser Bazillus nicht; bei 37° C. werden auf Agar seine Kolonieen erst nach Verlauf von 24 Stunden sichtbar und erreichen nach 6—8 Tagen einen maximalen Durchmesser von 0,5—3 mm; ihre Umrisse sind gezackt, ihre Oberfläche glanzlos, chagriniert, das Centrum oft nabelförmig erhaben, die Farbe weissgrau. In Bouillon bilden sich am Boden Körnchen, an der Oberfläche ein trockenes, brüchiges Häutchen, eine eigentliche Trübung findet nicht statt.

Auf erstarrtem Eiweiss bilden sich weisse, glatte, glänzende Kolonieen, jedoch kleinere als auf Agar. Auf erstarrtem Rinderblutserum entstehen kleine gezackte, feucht aussehende Kolonieen von charakteristischer, zuweilen sehr intensiver orangegelber Farbe; nach einer Zeit stellt sich um die Kolonieen ein breiter, gelblich getrübter Hof ein.

Auf Kartoffeln findet kein Wachstum statt: auf Gelatine nur im Wärmeschrank. Der Bazillus besitzt keine Eigenbewegung.

Aus Kulturen, besonders von Agar genommen, erscheint der Bazillus weniger fein, ungleichmässige Färbung, hantel- und birnenförmige Auftreibungen sind hier häufiger zu finden; es ist hierdurch der Bazillus dem Löffler'schen Diphtheriebazillus morphologisch sehr ähnlich, er ist jedoch kleiner.

Kaninchen, Meerschweinchen, weisse Mäuse gehen nach Verimpfung an Pseudotuberkulose ein. Bei einem Schafe entstand nach subkutaner Impfung lokale Nekrose und starke Schwellung der benachbarten Drüsen. Tauben verhielten sich refraktär.

Referent benannte diese Pseudotuberkulose zur Unterscheidung von anderen »Pseudotuberkulosis ovis«.

Verschieden von allen bisherigen Pseudotuberkulosen ist die von Kutscher bei einer spontan eingegangenen Maus gefundene; der obere Teil der einen Lunge war zu einer grauweissen, bröckligen Masse umgewandelt, die andere Lunge enthielt Tuberkeln sehr ähnliche Knötchen.

Die Erkrankungsherde bargen eine Menge eines Bazillus, der durch die Mannigfaltigkeit seiner Formen und durch die ungleichmässige Verteilung des Plasmas, aus Kulturen genommen aber durch riesige Hantel- und Keulformen dem Diphtheriebazillus sehr ähnlich ist.

Dieser Bazillus bildet auf Agar-Platten zarte, gelbliche Kolonieen, deren oberflächliche, unter dem Mikroskop gesehen, chagriniert aussehen und einen regelmässigen Rand besitzen; ähnlich wächst derselbe auch auf Gelatineplatten, die er nicht verflüssigt. Bouillon wird nach 24—48 Stunden gleichmässig getrübt, bemerkenswert ist dabei an der Oberfläche die Bildung eines aus Krystallen bestehenden Häutchens; die Krystalle bestehen aus phosphorsaurem Ammoniakmagnesia. Auf Kartoffeln gedeiht der Bazillus nicht, auch ist er nicht beweglich und bildet keine Sporen. Am Deckglase färbte sich der Bazillus sehr leicht mit den gewöhnlichen Anilinfarben, in Schnitten jedoch nach der gebräuchlichen Gram'schen Methode unsicher.

Von den gewöhnlichen Versuchstieren erwiesen sich für diese Erkrankung bloss Mäuse, und zwar vornehmlich graue Mäuse empfänglich, sowohl bei subkutaner oder intraperitonealer Beibringung kleiner Kulturdosen, wie nach Inhalation derselben.

Es wäre diese Pseudotuberkulose, von den vorigen zweifellos verschieden, als »Pseudotuberculosis murium« zu bezeichnen.

Genetisch unterscheiden sich sämtliche Pseudotuberkulosen von der echten Tuberkulose durch die rasche Entstehung der Knötchen, die sich in 2—3 Tagen zu gut sichtbarer Grösse entwickeln können.

Makroskopisch unterscheiden sich frische Pseudotuberkel von echten Tuberkeln durch weichere Konsistenz, durch weisse oder gelbliche (nicht durchscheinende graue) Farbe, während alte pseudotuberkulöse Veränderungen, sowie sie bei spontanen Erkrankungen angetroffen werden, laut der meisten Beobachter der echten Tuberkulose ganz ähnlich sein können, auch Verkalkung kann, wie bereits erwähnt, beobachtet werden.

Histologisch unterscheiden sich die Knötchen der Pseudotuberkulose von Tuberkeln dadurch, dass sie ihre Entstehung schon von Beginn einer Exsudation verdanken und die Vermehrung der fixen Gewebszellen (Endothelzellen) nur eine untergeordnete Rolle spielt, während diese Vorgänge bei der Tuberkelbildung umgekehrt stattfinden; mehrkernige, aber kleinere Zellen, nicht Langhans'sche Riesenzellen, können in Pseudotuberkeln beobachtet werden (Ref.). Wenn sich in älteren Herden Nekrose und Zerfall der Gewebselemente einstellt, kann eine histologische Unterscheidung leicht unmöglich werden.

# 14.
# Schweinerotlauf.

Von

**H. Preisz**, Budapest.

---

## Litteratur.

1. Lorenz, Beobachtungen über die Mikroorganismen des Schweinerotlaufs und verwandter Krankheiten. Archiv f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilk., Bd. XVIII.
2. Jensen, Die Ätiologie des Nesselfiebers u. der diffusen Hautnekrose des Schweines. Deutsche Zeitschr. f. Tiermed., Bd. XVIII.
3. Röder, Sind die Backsteinblattern als eine gutartige Form des Stäbchenrotlaufes aufzufassen? Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1894.
4. Petri und Maassen, Beiträge zur Biologie der krankheitserregenden Bakterien etc. Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. VIII.
5. Donath, Über fiebererregende Bakterienprodukte. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. I, 1894.
6. Preisz, Adatok a sertésorbánc ismeretéhez. Veterinarius 1891. (Kurz referiert im Centralbl. f. Bakteriologie, I, 1892).
7. Chamberland, Resultats pratiques des vaccinations contre le charbon et le rouget en france. Annales de l'institut Pasteur 1894.
8. Hutyra, Jahresber. über das Veterinärwesen in Ungarn 1893. Budapest
9. Lorenz, Schutzimpfungsversuche gegen Schweinerotlauf etc. Centralbl. f. Bakteriologie, I, 1894 und Bd. I, 1893.
10. Lorenz, Über die Verwendung des Blutserums immunisierter Tiere zu Schutzimpfungen. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1894.

Seit der Entdeckung des Rotlaufkontagiums durch Pasteur und der Entdeckung des Erregers dieser Seuche durch Löffler und Schütz haben Forschungen der letzteren Jahre die Lehre über diese Krankheit um manche nennenswerte, wenn auch nicht kardinale, Entdeckung bereichert. Zunächst wurde eine genauere Unterscheidung des Rotlaufes von ähnlichen Krankheiten, namentlich von der allgemein verbreiteten Schweineseuche ermöglicht; ferner wurde dargethan (Jensen, Lorenz, Röder),

dass einige klinisch dem Rotlaufe nahestehende Erkrankungen der Schweine, so wie Backsteinblattern, Nesselfieber, in ätiologischer Hinsicht mit Rotlauf identisch sind, dessen mildere Formen sie darstellen. Es gewinnt diese Thatsache dadurch an Bedeutung, da dieses abgeschwächte Rotlaufvirus als ein Übergang erscheint zu dem bereits von Koch entdeckten Virus der Mäuseseptikämie, deren Erreger ausserhalb des kranken Organismus (z. B. in faulem Fleisch oder Blut) nicht allzu selten angetroffen werden kann, und der dem Rotlaufbazillus in jeder Hinsicht sehr ähnlich ist. Sollte der Nachweis erbracht werden, dass der Erreger der Mäuseseptikämie irgendwie imstande wäre Schweine rotlaufkrank zu machen, so wäre an der Identität dieser beiden Mikroorganismen nicht mehr zu zweifeln, trotz mancher morphologischer und kultureller Verschiedenheiten, auf deren Grund Referent ihre Identität verneinen zu müssen glaubte; zugleich wären durch jenen Nachweis die autochtonen Rotlaufseuchen erklärt. Dass es Lorenz angeblich gelang, mit dem Bazillus der Mäuseseptikämie Kaninchen gegen Rotlauf zu immunisieren, kann in dieser Hinsicht noch nicht als ein genügender Beweis erachtet werden.

Die eigentümliche, zuerst von Bang beschriebene Form des chronischen Rotlaufes, die als verrucöse Endokarditis der linksseitigen Atrioventrikularklappen und der Semilunarklappen der Aorta erscheint, und zweifellos durch Rotlaufstäbchen verursacht wird, ist von späteren Beobachtern wiedergefunden und als solche festgestellt worden (Hess und Guillebeau, Schottelius, Ref.)

Es fehlte nicht an Bemühungen sowohl im rotlaufkranken Organismus wie in Kulturen des Bazillus gewisse Giftstoffe zu finden, welche die Symptome und pathologischen Veränderungen beim Rotlaufe erklärten; sie führten jedoch bis jetzt zu keinem befriedigenden Resultate. Petri und Maassen stellten fest, dass der Rotlaufbazillus in Kulturen Schwefelwasserstoff bildet; sie konnten letzteren von 38 frischen Leichen an Rotlauf verendeter Schweine mittelst Spektralanalyse und Bleireaktion in 16 Fällen nachweisen und zwar im Blute und in den Exsudaten, während ihnen dies bei durch Rotlauf getödteten Versuchstieren nicht gelang; erst in 1—2 Tage aseptisch aufbewahrten Organen dieser Tiere konnte wieder $H_2S$ gefunden werden. Da genannte Forscher weder in Kulturen, noch in rotlaufkranken Organen irgend eine andere, giftige Substanz auffinden konnten, die Symptome des Rotlaufes aber in vielen Stücken der Vergiftung durch $H_2S$ ähneln, so sprechen sie den Schwefelwasserstoff als Erreger der Rotlaufsymptome an. Die Entstehung von $H_2S$ wäre dem durch die Bazillen in den »status nascendi« versetzten Wasserstoff zu verdanken. Nach Donáth wirken wässerige und alkoholische Extrakte von Rotlauforganen bei Kaninchen und Schafen fiebererregend.

Wenn auch der schädigende Einfluss der Rotlaufbazillen auf den Organismus durch die hochgradige, kaum bei einer anderen septikämischen Erkrankung zu beobachtende Phagocytose, also durch eine Alteration und teilweise Destruktion der weissen Blutzellen sehr begreiflich erscheint, so sprechen doch manche Beobachtungen der Intoxikation das Wort. Als ähnliche Beobachtungen gelten jene, die Referent seiner Zeit an zwei 5—6 Wochen alten Ferkeln machte; eins derselben wurde mit einer sehr virulenten, frischen Kultur subkutan, das andere blos durch mehrfache Ritzung der Haut geimpft. Beide gingen nach 6—9 Tagen ein und zeigten die charakteristischen anatomischen Veränderungen des Rotlaufes; Rotlaufbazillen aber konnten nur in der die Impfstelle umgebenden Haut nachgewiesen werden, in den inneren Organen weder mikroskopisch noch mit Kulturverfahren. Diese Beobachtung bewog Referent zur Annahme einer durch die Bazillen erzeugten Giftsubstanz als Erreger der Krankheitserscheinungen bei Rotlauf. Ob dieses Gift thatsächlich Schwefelwasserstoff ist, oder irgend ein anderer Stoff, das bedarf noch weiterer Forschungen.

Die Schutzimpfungen gegen Rotlauf mit Pasteurs Impfstoffe erwarben sich auch bis zur neuesten Zeit kein allgemeines Vertrauen, trotz der günstigen Resultate, die von Seite jener Länder verzeichnet sind, wo diese Impfung allgemein eingeführt ist.

Nach Chamberland betrug die Gesamtsterblichkeit während 7 Jahren (von 1886 an) 1,45 %, während sie vor Einführung der Impfung auf 20 % stand.

In Ungarn, wo (ohne Impfzwang) fast allgemein geimpft wird, wurden im Jahre 1893 nach Hutyras Zusammenstellung geimpft: 261636 Schweine; hiervon starben:

| | |
|---|---|
| Nach der ersten Impfung . . | 402 |
| „ „ zweiten „ . . | 86 |
| im Laufe des Jahres . . . . | 1029 |
| Gesamtsterblichkeit . . | 1517 = 0,57 %. |

Auch in Deutschland, wo nur stellenweise geimpft wird, scheinen zuweilen die Impfresultate nicht ungünstig zu sein; Jacobi hat von 1036 nach Pasteur geimpften Schweinen 1,4 % Impfverlust zu verzeichnen. Im allgemeinen aber gestalten sich in Deutschland die Impfergebnisse bedeutend ungünstiger, was wohl durch die Raçenverschiedenheit der Schweine zu erklären ist.

Man suchte infolge dessen nach einem anderen Impfverfahren, und Lorenz ist bemüht ein solches in die Praxis einzuführen. Ausgehend von der Entdeckung Behrings und Kitasatos, wonach das Blut immunisierter Tiere heilende und immunisierende Kraft besitzt, machte Lorenz die Erfahrung, dass im Blutserum gegen Rotlauf auf irgend

welche Weise immunisierter Tiere (Kaninchen, Schweine) gleichfalls immunisierende Stoffe vorhanden sind. Kaninchen können durch den Bazillus des Rotlaufes oder der Mäuseseptikämie, Schweine durch den der Backsteinblattern oder der Mäuseseptikämie immunisiert werden; ihr Serum äussert aber erst dann eine Schutzkraft, wenn sie nach Überstehung dieser einfachen Infektion, oder nach Verabreichung von immunisierendem Serum eine, oder mehrere Injektionen von ungeschwächten Rotlaufkulturen erhalten.

Die Schutzimpfung nach Lorenz besteht nun darin, dass die Schweine zuerst eine Dose immunisierenden Serums, und nachher virulente Rotlaufkulturen bekommen; anfangs wurden zwei Kulturinjektionen vorgenommen, später jedoch nur eine, und zwar 5—7 Tage nach der Serumeinspritzung.

Im Jahre 1894 wurden nach Lorenz 740 Schweine geimpft, davon starben 10 während der Impfperiode, 2 später.

Weitere Erfahrungen sind berufen den Wert dieses neuen Impfverfahrens festzustellen; den idealen Anforderungen scheint es a priori nicht zu entsprechen, da doch dabei vollvirulente Kulturen zur Verwendung kommen.

---

15.

# Influenza.

Von

**M. Beck,** Berlin.

---

## Litteratur.


1. Albu, Zur Kenntnis der Influenzapneumonie. Deutsche med. Wochenschr. 1894, No. 7.
2. Babes, Recherches sur quelques bactéries trouvées dans les cas d'influenza. Annales de l'inst. de path. et bact. de Bucarest 1894.
3. Bäumler, Die Influenzaepidemie 1893/94 in Freiburg i. B. Münchener med. Wochenschrift 1894, No. 9.
4. Beck, Über die Influenzapneumonie. Charité-Annalen Jahrgang XVII.
5. Bombicci, Sulla diffusione dell' influenza per mezzo dell' aria. Rif. med. 1892, No. 88.
6. Borchardt, Beobachtungen über das Vorkommen der Pfeifferschen Bazillen. Berliner klin. Wochenschr. 1894, No. 2.
7. Bruschettini, Ricerche batteriologiche sull' influenza. Rif. med. 1892, No. 23.
8. Bruschettini, Di alcuni caratteri morfologici et culturali del bacillo dell' influenza. Rif. med. 1892, No. 66.
9. Bruschettini, Die experimentelle Immunität gegen Influenza. Deutsche med. Wochenschrift 1893, No. 33.
10. Bruschettini, L'immunita spermintale nell' influenza. Rif. med. 1893, No. 163.
11. Canestrini, Alcune notizie intorno all bacillo del l'influenza. Atti del R. instituto veneto de science etc. 1892, tom III.
12. Canon, Über einen Mikroorganismus im Blute von Influenzakranken. Deutsche med. Wochenschr. 1892, No. 2.
13. Canon, Die Influenzabazillen im lebenden Blute. Virchows Archiv, Bd. CXXXI, 1893, Heft 3.
14. Chiari, Zur Bakteriologie der Influenza. Prager med. Wochenschr. 1893, No. 52.
15. Finkler, Influenzapneumonie. Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 5.
16. Further report and papers on epidemic influenza 1889—92. r. Parsons and Klein. London 1893.
17. Die Grippe-Epidemie im Deutschen Heere 1889—90. Berlin 1890, Mittler und Sohn.

18. Gutmann, Die Influenzaepidemie des Winters 1891/92. Münchener med. Wochenschr. 1892, No. 20.
19. Hirschmann, Über Neuroretinitis nach Influenza. Festschr. zur Feier des 50jähr. Jubiläums des Düsseldorfer Ärztevereins. Wiesbaden 1894, J. F. Bergmann.
20. Huber, Über den Influenzabazillus. Zeitschr. f. Hygiene und Infektionskrankheiten, Bd. XV, 1893.
21. Die Influenzaepidemie im Winter 1889/90 im Grossherzogtum Hessen. Bearbeitet von Neidhart, Darmstadt 1890.
22. L'influenza de 1889/90 en Russie, par Teissier. Paris 1891, Baillière et fils.
23. Die Influenzaepidemie 1891/92 im Deutschen Reich. Bearbeitet von Wutzdorff. Mitteilungen aus dem kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. IX, Heft 3.
24. Kelsch et Antony, La grippe dans l'armée française en 1889—90. Archiv de méd. et pharmac. mil., XVIII, 8—10, 1891.
25. Kitasato, Über den Influenzabazillus u. sein Kulturverfahren. Deutsche med. Wochenschrift 1892, No. 2.
26. Kossel, Über Mittelohreiterungen bei Säuglingen. Charité-Annalen, Jahrgang XVIII.
27. Krannhals, Die Influenzaepidemie des Winters 1889 - 90 in Riga. St. Petersburg, Wieneeke 1891.
28. Kruse, Zur Ätiologie und Diagnose der Influenza. Deutsche med. Wochenschr. 1894, No. 24.
29. Kusnezow, Influenza, eine geschichtliche und klinische Studie. Wien 1890, Šafář.
30. Labes, Pathol.-anat. Beiträge zur Lehre von der Influenzapneumonie. Inaug.-Diss., Berlin 1892.
31. Leichtenstern, Mitteilungen über die Influenzaepidemie in Köln. Deutsche med. Wochenschr. 1890, No. 23, 29, 42. 43.
32. Lemcke, Die akute Caries u. Nekrose des Felsenbeins nach Influenza. Vortr. bei d. dritten Versamml. der deutschen otol. Gesellsch. in Bonn. Berliner klin. Wochenschr. 1894, No. 31.
33. Lemoine. De la grippe à forme typhoïde. Semaine méd. 1892, No. 51.
34. Leyden und Guttmann, Die Influenzaepidemie 1889—90. Sammelforschung. Wiesbaden 1892, J. F. Bergmann.
35. Leyden, Über multiple Neuritis u. akute aufsteigende Paralyse nach Influenza. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. XXIV, 1894.
36. Linroth, Wallis och Warfvinge, Influensan i Sverige 1889—90. Stockholm 1890. Marcus.
37. Neisser, Vortrag im Verein f. wissenschaftl. Heilkunde in Königsberg. Sitzung vom 11. Dez. 1893. Deutsche med. Wochenschr. 1894, No. 4.
38. Pfeiffer, Vorläufige Mitteilung über den Erreger der Influenza. Deutsche med. Wochenschrift 1892, No. 2
39. Pfeiffer und Beck, Weitere Mitteilungen über den Erreger der Influenza. Ebenda 1892, No. 21.
40. Pfeiffer, Die Ätiologie der Influenza. Zeitschr. f. Hygiene u Infektionskrankheiten, Bd. XIII, 1892
41 Pfeiffer und Beck, Dr. Bruschettini u. der Influenzabazillus. Deutsche med Wochenschrift 1893, No. 34.
42. Pielicke, Bakteriologische Untersuchungen in der Influenzaepidemie 1893—94. Berliner klin Wochenschr. 1894. No. 23.
43. Pfuhl, Bakteriologischer Befund bei schweren Erkrankungen des Centralnervensystems im Verlauf von Influenza. Berliner klin. Wochenschr. 1892, No. 39.

44. Pribram, Beiträge zur Kenntnis der Influenza. Prager med. Wochenschr. 1894, No. 7.
45. Renvers, Das Neuauftreten der Influenza in Berlin. Deutsche med. Wochenschr. 1891.
46 Ripperger, Die Influenza, ihre Geschichte, Epidemiologie etc. München 1892, Lehmann.
47. Ruhemann, Die Influenza in dem Winter 1889—90 nebst einem Rückblick auf die früheren Influenzaepidemien. Leipzig 1891, Thieme.
48. Seitz, Zur Verbreitung der Influenza im schweizerischen Gebirge. Deutsche med. Wochenschr. 1891, No. 51.
49. Voges, Beobachtungen und Untersuchungen über Influenza und den Erreger dieser Erkrankung. Berliner klin. Wochenschr. 1894, No. 38.
50. Wassermann, Uber differentielle Diagnostik der entzündlichen Lungenaffektionen. Deutsche med. Wochenschr. 1889, No. 47.
51. Weichselbaum, Beitrag zur Ätiologie und path. Anatomie der Influenza Wiener klin. Wochenschr. 1892, No. 32 u. 33.
52. Wolff, Die Influenzaepidemie 1889—92. Stuttgart 1892, Enke.

## I. Allgemeines.

Die seit dem Winter 1889—90 herrschende, jedes Frühjahr wieder von neuem auftauchende und epidemisch sich ausbreitende Influenza hat, wie natürlicherweise vorauszusehen war, eine grosse Anzahl von Beschreibungen nach allen Richtungen der medizinischen Fächer, teils als zusammenfassende Berichte, teils als Monographieen, sei es über bestimmte Krankheitsbilder, sei es über eine einzelne Epidemie, hervorgerufen. Die Litteratur über die Influenza ist auch infolge dessen zu einer ganz enormen angewachsen und wenn wir auf die ganze Litteratur zurückblicken, so können wir immerhin erkennen, dass diese Krankheit, deren Auftreten und Wiederverschwinden früher einen gewissermafsen mystischen Charakter getragen, dank unserer neuen Untersuchungsmethoden, wesentlich geklärt worden ist, und manches Krankeitsbild, vor dem wir früher wie vor einem Räthsel standen — ich erinnere nur an die verschiedenen Formen der Influenzapneumonie — durch die Entdeckung des Influenzaerregers auf einfache Weise sich erklären lässt. Aber ebenso tief einschneidend wirkte die Entdeckung des Influenzabazillus auf die Ätiologie der Krankheit; die Lehre von kosmischen Einflüssen musste fallen gegenüber der von vielen Seiten beobachteten und auch beschriebenen direkten Ansteckung. Weiter haben wir aber auch der am Krankenbett und auf dem Sektionstisch auf Grund der bakteriologischen Untersuchung gemachten Erfahrungen es zu verdanken, dass die Pathologie und die pathologische Anatomie der Influenza nicht mehr diejenigen Differenzen zu verzeichnen hat, wie dies früher der Fall war, sondern immer mehr und mehr einem einheitlichen auf bakteriologischer Basis ruhenden Gesichtspunkt zustrebt.

Um einen Überblick über die neueste Influenzalitteratur zu bekommen, halte ich es für notwendig, im Zusammenhang kurz auch die Litteratur aus den Epidemieen der letzten Jahre durchzugehen.

In gedrängter Form hat in einer flott geschriebenen Monographie Ruhemann (47) die Resultate der im Winter 1889/90 gemachten Erfahrungen über Influenza zusammengestellt. Nach einem Rückblick auf frühere Influenzaepidemieen beschreibt er zunächst den Gang der Epidemie, worin er der Mitteilung Heyfelders folgend angibt, dass die Influenza im Mai 1889 in Buchara beobachtet worden sei und dass Ende Oktober in St. Petersburg vereinzelte Fälle vorgekommen seien. Es folgt nun eine eingehende Beschreibung der Epidemie in Berlin und der weitere Gang derselben über Deutschland und Europa. Eine eingehende Zusammenstellung erfahren auch die bakteriologischen Befunde, wobei Ruhemann zu dem Schlusse kommt, dass die schlimme Wirkung des bis jetzt unbekannten Pilzes durch Komplikation mit anderen pathogenen Bakterien verhängnisvoll werden könne und schliesst sich der Ansicht Curschmanns bei der Influenzadebatte in Leipzig am 14. Januar 1890 an, dass der Erreger der Influenza wegen der häufigen Affektion der Schleimhaut der Respirationsorgane wahrscheinlich bei der Atmung aufgenommen werde. Sehr ausführlich geht er dann auf die Symptomatologie und den Verlauf der Influenza über. Ruhemann betont mit Recht, dass er die hergebrachte Einteilung in nervöse, katarrhalische und gastrische Formen nur aus Bequemlichkeitsrücksichten angenommen habe. Unter den Komplikationen der Influenza stehen bezüglich der Häufigkeit und Gefährlichkeit die der Lungen obenan. Diagnostische Schwierigkeiten bieten gerade die bei der Influenza vorkommenden Katarrhe, die in den feinsten Bronchieen ihren Sitz haben und das Bild einer kapillären Bronchitis darbieten, das leicht mit Pneumonie verwechselt werden kann. Als Komplikation glaubt Ruhemann die mit reichlicher schleimigeitriger Expektoration einhergehende Bronchoblennorrhoe ansehen zu müssen, da nach Curschmanns Angabe in derselben Staphylococcus aureus gefunden worden sei, während nach unserer Erfahrung gerade diese oft ganz kolossale Eiterabsonderung aus den Bronchieen als eines der am meist charakteristischen Zeichen der Influenza anzusehen ist. Von dem Bilde der kroupösen Pneumonieen zeigen die meisten Influenzapneumonieen ganz auffallende Abweichungen. Sie treten einmal als fibrinöse Lobulär-, bald als fibrinöse Lobärpneumonie, meist mit Fehlen einer deutlichen Hepatisation, bald als katarrhalische Pneumonieen auf; nicht selten zeigt die Pneumonie einen Wandertypus. Bei der Autopsie zeigten sich die Mehrzahl der Pneumonieen in der Form der Bronchopneumonieen, während echte kroupöse Pneumonieen im ganzen nur selten zur Obduktion kamen. Von Wichtigkeit ist auch der Einfluss der Influenza auf schon vorher bestehende Phthisis pulmonum und man hatte im allgemeinen den Eindruck, dass wenn auch mehr Phthisiker die Influenza ohne Nachteil überstanden hatten, doch bei vielen eine Verschlimmerung

oder eine rasche Beschleunigung des tuberkulösen Prozesses zu konstatieren war. Als selbständige Komplikation der Influenza sind auch Pleuritiden von einfacher Reizung der Pleura bis zu Exsudativpleuritis und sogar Empyem ohne vorausgegangene pneumonische Erscheinungen aufzufassen.

In ausführlicher Weise folgen dann die Komplikationen und Nachkrankheiten seitens des Nervensystems, der Augen, Ohren, Sexualorgane, der Haut und des Harnapparates.

Der in einem weiteren Kapitel »VII. Wirkung der Influenza auf andere Krankheiten« angeführten Behauptung, dass mit dem Auftreten der Influenza andere sporadisch auftretende Infektionskrankheiten in den Hintergrund treten und vollständig verschwinden, möchte ich nach meinen in den letzten Jahren gemachten Erfahrungen nicht vollpflichtig beistimmen, da die Influenza weder auf die in Berlin grassierende Masernepidemie noch auf die Epidemie von Scharlach oder Diphtherie irgend einen Einfluss ausübte.

Eine Ergänzung der vorstehenden Arbeit bildet gewissermafsen die umfangreiche Monographie Rippergers (46). Sie behandelt vorzugsweise die Geschichte der Influenza, wobei die einzelnen Epidemieen ausführlich beschrieben werden, und die einzelnen Quellen zum Teil mit wörtlicher Zitierung der Autoren angeführt sind. Etwas zu kurz kommt dabei allerdings der bakteriologische und der klinische Teil.

Auf Grund eingehender statistischer Erfahrungen weist Verfasser nach und zeigt dies auch auf beigegebenen Kurventafeln, dass den Massenerkrankungen längere oder kürzere Zeit vorher Einzelerkrankungen vorausgehen, dann steigen die Erkrankungen plötzlich, um dann wieder zum anderen Tag zu fallen, bis sie den Kulminationspunkt erreicht haben, und darauf im protrahierten Abstieg, aber in ähnlicher Weise wie beim Aufstieg zu fallen. Auf Grund dieser Exacerbationen und Remissionen in der Zahl der täglichen Erkrankungen glaubt Ripperger, nachdem er sich ausführlich über die kontagiöse und die miasmatische Natur des Influenzagiftes ausgelassen hat, zu der Annahme einer Verbreitung der Influenza auf miasmatisch-kontagiösem Wege berechtigt zu sein.

Es folgen dann noch kurze Mitteilungen über die bisherigen bakteriologischen und pathologisch-anatomischen Befunde bei Influenza; der klinische Teil ist zum Teile schon in der Arbeit von Ruhemann erledigt.

In dem Kapitel »Einfluss der Influenza auf schon bestehende Erkrankungen« interessiert die Einwirkung besonders auf Phthisis pulmonum. An 2 Tabellen, welche aus amtlichen Berichten von St. Petersburg und von Paris stammen, ist deutlich die teilweise bis übers doppelte erhöhte Mortalität der Phthisiker zu erkennen. Ob andere Infektionskrankheiten,

wie Keuchhusten, Diphtherie, Scharlach etc., durch Influenza zurückgedrängt worden sind, ist nach Ripperger nicht erwiesen.

Von den Komplikationen seitens der Respirationsorgane möge kurz angeführt sein, dass die Influenzapneumonie kein typisches Verhalten zeigt, vor allem wird ein reichliches seröses Sputum entleert, auch die Temperatur steht nicht im Verhältnis zu den in der Lunge sich abspielenden Prozessen, sie schwankt meist zwischen 38—40°.

Den Schluss der sehr sorgfältig und fleissig abgefassten Monographie bildet ein ausführliches Litteraturverzeichnis der während der Epidemie 1889/90 erschienenen Abhandlungen über Influenza, welche jedem der sich mit der Frage eingehender befassen will, sehr willkommen sein wird.

Diesen beiden Monographieen schliesst sich als dritte die von J. Wolff (52) über die Influenza-Epidemie 1889/92 an. Er verfolgt nach einer kurzen geschichtlichen Einleitung den Verlauf der letzten Epidemie bis zum Ende des Jahres 1891. Er beschreibt dann sehr ausführlich die verschiedenen Theorieen über die Entstehung und Ausbreitung der Influenza, um zu dem Schlusse zu kommen, dass die Krankheit bei ihrer Verbreitung den Verkehrswegen folgt und eine Weiterschleppung durch die Athmosphäre durch nichts erwiesen ist und zwar kann die Thatsache, dass die Influenza von ihren Hauptetappen resp. Infektionscentren sich radienförmig zu verbreiten pflegt, auch bei der weiteren Verfolgung des Ganges der Epidemie als Richtschnur dienen. Nach seinen weitgehenden Deduktionen muss die Influenza als eine kontagiöse Krankheit angesehen werden und der Standpunkt von der miasmatischen Natur derselben ist unhaltbar. In dem Kapitel über die Ätiologie werden die bakteriologischen Befunde erörtert, am Schlusse dieser Abhandlung wird ganz kurz die Entdeckung der Influenzabazillen erwähnt. Allerdings beurteilt Verfasser hier die Canon'schen Untersuchungen vollständig kritiklos, indem er den Befund im Blute als den bei weitem am wichtigsten Faktor erklärt.

In ausführlicher Weise werden die Pathologie und die Komplikationen der Influenza geschildert; diese Kapitel bilden eine wertvolle Zusammenstellung der bei diesen beiden Epidemieen gemachten Erfahrungen.

Als eine, dem eigenen Antrieb entsprungene Sammelforschung kann die Beschreibung der Influenza-Epidemie des Winters 1889/90 in Riga von Krannhals angesehen werden. Krannhals (27) hat an die Ärzte von Riga die Aufforderung gerichtet, Fragebogen zum Zweck einer lokalen Sammelforschung zu unterzeichnen und hat auch bereitwilliges Entgegenkommen gefunden. Alles ist sehr sorgfältig gesichtet, kurz und übersichtlich geordnet, an geeigneten Stellen ist eine Menge passender Kasuistik eingeflochten, so dass das kleine Werk stets einen werthvollen Beitrag zur Influenzafrage liefern wird. Die Influenzazeit in Riga ist von Oktober

1889 bis März 1890 zu rechnen. Sehr deutlich veranschaulichen die Kurven der Todesfälle von Juli 1889 bis Juni 1890, verglichen mit der mittleren Mortalität aus den letzten 8 Jahren die Heftigkeit der Epidemie. Im November und Dezember ist ein starker Anstieg, besonders in der Rubrik Lungenentzündungen und steigt im November von dem mittleren Stand 18 auf 76, im Dezember von 21 auf 98. Ob vorzugsweise Phthisiker die Todeskanditaten waren, ist nicht speziell angegeben. Bei der fibrinösen lobären Pneumonie wird die Häufigkeit des schweren asthenischen Verlaufs hervorgehoben.

Wie bei den entzündlichen Affektionen der Lungen, macht sich auch in der Frequenz der exsudativen Pleuritis während der Influenzaepidemie eine Steigerung bemerkbar; es kommen auffallend häufig Empyeme zur Beobachtung und zwar meist im Anschluss an eine fibrinöse Pneumonie.

Die bakteriologischen Untersuchungen erscheinen unklar und bieten nichts wesentlich Neues dar.

In seiner Abhandlung über Influenza bespricht Kusnezow (29) nach einer ausführlichen historischen Einleitung, in dem klinischen Teil zunächst die Ätiologie und kommt dabei auf die bei der Epidemie 1889/90 gefundenen bakteriologischen Befunde und auf die Art und Weise der Ansteckung zu sprechen. Jedoch begeht er dabei den grossen Fehler, in den aber auch noch eine grosse Anzahl anderer Autoren verfallen sind, die Pferdegrippe mit der menschlichen zu identifizieren.

Bezüglich der Symptomatologie weist die Monographie keine wesentlichen Abweichungen von denen anderer auf und wurden die von den einzelnen Beobachtern gemachten Erfahrungen ziemlich kritiklos nebeneinander gestellt. Gegenüber dem ersten, dem historischen Teil, hat dieser zweite, der mehr die klinische Seite der Influenza umfasst, entschieden verloren. Auch hätte ich vermutet, dass die Erfahrungen der russischen Ärzte etwas mehr herangezogen würden, jedoch tritt die russische Litteratur gegenüber der deutschen entschieden sehr in den Hintergrund.

Ein in der Anlage grossartig zu nennendes Unternehmen ist das von Leyden und Guttmann (34) herausgegebene Sammelwerk: Die Influenza 1889/90. Dasselbe ist mit sehr grossem Fleisse zusammengestellt, jedoch kann man sich bei Durchsicht des Werkes des Gedankens nicht erwehren, dass trotz des enormen Fleisses und der darauf angewandten Zeit im grossen und ganzen verhältnismässig nur wenig neues uns geboten wird.

Das Werk beginnt mit einer ausführlichen Litteraturangabe auch der früheren Epidemien, aus der Hand von Würzburg, dann folgt eine statistische Übersicht von Rahts, aus der wir ersehen, dass etwa $^1/_5$ der praktischen Ärzte im deutschen Reiche der Aufforderung des Vereins für innere Medizin zur Teilnahme an der Sammelforschung Folge geleistet

haben. Nach diesen statistischen Angaben kam der erste Fall von Influenza in Deutschland zuerst (am 15. Sept. 1889) in Görbersdorf zur Beobachtung, in Berlin am 7. Okt. 40—50 % der Bevölkerung erkrankten und am häufigsten Bureau- und Fabrikarbeiter.

Weiter berichtet Lenhartz über den Gang der Epidemie 89/90 und Wolff über den Gang der Epidemie 91/92. Letztere erscheint mehr als eine Lokalepidemie und zwar kehrt sie von Westen nach Osten zurück. An denjenigen Orten, welche von der ersten Epidemie verschont geblieben waren, waren die Erkrankungen heftiger. Neben der eigentlichen Pandemie traten aber auch autochthone Epidemieen auf, so dass wir an einzelnen Orten autochthone, gemischte und durch Einwanderung der Pandemie hervorgerufene Epidemieen haben.

Der Verlauf der Epidemie lässt sich besonders schön an den dem Werk beigegebenen Karten verfolgen.

Die allgemeine Pathologie mit Einschluss der pathologischen Anatomie und der Bakteriologie behandelt Ribbert. Die wichtigsten pathologisch-anatomischen Veränderungen betreffen den Respirationstraktus. Vor allem fielen an Trachea, Kehlkopf und Bronchieen die entzündlichen Prozesse der Mukosa ins Auge mit strotzender Füllung der Blutgefässe. Von besonderer Bedeutung zeigten sich die im Verlaufe der Influenza auftretenden Pneumonieen, welche in einer grossen Anzahl von Fällen zum Tode führten. Neben lobären fibrinösen, von den gewöhnlichen croupösen Pneumonieen nicht zu unterscheidenden, kamen auch Fälle zur Beobachtung, wo das Exsudat weich, fibrinarm und zellreich, die Schnittfläche glatt und nicht körnig erscheint. Diese lobären Pneumonieen sah man häufig sich mit lobulären kombinieren, besonders häufig fanden sich aber nur lobuläre Entzündungen. »Nimmt man zu dem allem noch hinzu, schliesst Ribbert sein Kapitel über die Influenzapneumonieen, dass die bei Influenza beobachteten Pneumonieen häufiger als es sonst der Fall zu sein pflegt, partielle Abscedierungen und Nekrosen, ferner auch Gangrän aufweisen und dass sie nicht ganz selten in chronische indurative Prozesse übergingen, so ergibt sich, dass die Lungenentzündungen zwar keine einzelne Eigentümlichkeit darboten, die man nicht auch sonst bald seltener bald häufiger zu beobachten Gelegenheit hätte, dass ihnen aber der Umstand, dass die Pneumonieen in den meisten zur Sektion gelangten Fällen gefunden wurden, dass sie ferner durch eine relative Häufigkeit besonderer Merkmale, wie der interstitiellen Prozesse, des Zellenreichtums und der Fibrinarmut des Exsudates sich auszeichneten, eine vor allen anderen Organerkrankungen wichtige und in gewissem Sinne auch charakteristische Stelle zuweist.« Sehr häufig sind auch fibrinöse Auflagerungen verschiedener Art auf der Pleura.

Die Milz wird häufig vergrössert gefunden. Am Darm und den Nieren waren die Veränderungen meist nur geringfügig. An den Hirnhäuten wurden einfache Hyperämie bis schwere eitrige Meningitis beobachtet.

Unter den pathologischen Prozessen treten im allgemeinen besonders die entzündlichen hervor, vorwiegend in dem Gewebe der Schleimhäute, der serösen Häute, der Meningen, selten in dem Innern parenchymatöser Organe; degenerative Prozesse dagegen bilden nur sehr wenig Gelegenheit zur Untersuchung. In dem bakteriologischen Teil erwähnt Ribbert noch kurz die Pfeiffer'sche Entdeckung des Influenzabazillus.

Es folgt dann eine ausführliche Symptomatologie von Litten. Dabei findet wieder als eine der wichtigsten Komplikationen eine eingehende Beurteilung die Pneumonie. Die Sammelforschung gibt als Durchschnitt 6—8 % Erkrankungen an Pneumonie bei Influenza an, die Mortalitätsziffer der an Pneumonie erkrankten beträgt durchschnittlich 16—17 %. Die Pneumonie tritt vorzugsweise in der Rekonvaleszenz auf; ihr Verlauf ist durchweg atypisch, das Fieber unregelmässig, keine Krisis, sondern lytische Deferveszenz. Neben Pneumonie werden häufig Pericarditis, Pleuritis sicca, serös fibrinöse und eitrige Exudate (20 %) gemeldet. Sehr häufig sind Wanderpneumonieen und doppelseitige Pneumonieen; auch sieht man nicht selten Übergänge in floride und chronische Phthise, und besonders wird der ungünstige Einfluss der Influenza auf Lungentuberkulose hervorgehoben.

Die folgenden Kapitel sind den Erkrankungen von Seiten des Darmtraktus, des Nervensystems, ferner den Nachkrankheiten von Seiten des Kehlkopfs, der Augen, des Gehörs u. s. w. gewidmet.

Von Interesse sind besonders noch die Kapitel über die Behandlung von W. Fürbringer und die Beobachtung der Influenza in Gefängnissen von Baer.

Über den Verlauf der Influenza-Epidemie in England wird uns amtlich berichtet im Further report and papers on epidemic influenza 1889—92 (16).

Der erste Teil, der mehr die statistischen Angaben umfasst, ist von Parsons bearbeitet. Nach demselben kehrte die Influenza 3mal in England und seinen Inseln ein, zunächst im Winter 89/90, im Sommer 91 und im Winter 91/92. Aus diesem geschichtlich-statistischen Teil ersehen wir auch die interessante Thatsache, dass während die Influenza schon im November 89 in London vereinzelt vorkam, die epidemische Ausbreitung der Seuche in England erst im Januar auftrat; so hielt sich die Epidemie da und dort aufflackernd, bis Sommer 91, wo sie in London wieder in

starker Weise ausbrach. Die dritte Epidemie 91—92 kam von Norden von Schottland her.

Nach einer statistischen Darlegung der einzelnen Epidemieen in den verschiedenen grösseren Städten und Landschaften Englands und der Beschreibung des weiteren Ganges der Influenza über den Erdball, stellt Verfasser Betrachtungen über die Art der Kontagiosität, die Inkubationsdauer, die Verbreitung der Seuche in einzelnen grösseren Etablissements und in Schulen an und kommt dann auf die Prophylaxe zu sprechen.

Der zweite von Klein bearbeitete Teil sollte die klinische und pathologische Seite behandeln; wir finden aber in demselben fast ausschliesslich Mitteilungen über bakteriologische Befunde. Danach fand Klein unter 47 Fällen, deren Blut er untersuchte, 6 mal Influenzabazillen im Blute (nach den Photogrammen sehen dieselben allerdings nicht nach Influenzabazillen aus, Ref.), jedoch hält er dieselben für abgestorben, in 41 Fällen war das Exudat negativ. Konstant dagegen fand er die Pfeiffer'schen Bazillen im Bronchialsekret. Wir werden auf diese Untersuchungen Kleins noch weiter unten etwas eingehender zurückzukommen.

Als amtlicher Bericht aus Schweden liegt uns das von Linroth (36), Wallis und Warfvinge bearbeitete Werk »Influensan i Sverige 1889/90« vor. Der erste Teil, die Influenza in epidemischer Beziehung, ist von Klas Linroth bearbeitet und stützt sich auf Mitteilungen, die auf Veranlassung des Vereins schwedischer Ärzte von 423 derselben aus 226 verschiedenen Ortschaften eingesandt worden sind. Die Epidemie, die von Russland eingeschleppt war, trat zuerst Mitte November in Stockholm und Umgebung auf und breitete sich von da aus auf dem Eisenbahnwege weiter aus. Sehr anschaulich lässt sich die Ausbreitung an einer beigegebenen Karte ersehen. Bei einer grossen Anzahl von Fällen konnte eine direkte Verschleppung nachgewiesen werden. Einige streng abgesonderte Stellen sind ganz frei von der Epidemie geblieben, so z. B. 17 Personen, welche einen Leuchtturm auf einer Insel an der Küste von Bohuslän bewohnten und denselben während der ganzen Epidemie nie verliessen. Die Inkubationsdauer betrug 1—3 Tage. Schulkinder und Militär wurden rasch nach der Verschleppung der Epidemie in einen Ort befallen; in Gefängnissen trat im allgemeinen die Seuche nicht so häufig auf, nur in denjenigen, wo die Gefangenen zusammen arbeiteten und in gemeinschaftlichen Schlafräumen untergebracht waren, erkrankte eine grössere Anzahl.

Die Mortalitätsziffer war zu Ende Dez. 89 bis Anfang Febr. 90 in den meisten Städten sehr gestiegen, der Kulminationspunkt wurde in der ersten Hälfte des Januar erreicht.

In dem zweiten Teil legt Warfvinge seine in dem Hospital zu Sabbathsberg gemachten klinischen Erfahrungen nieder, die sich im allge-

meinen von den unseren in nichts unterscheiden. Eine hervorragende Rolle nehmen auch hier die Bronchopneumonieen ein, unter 206 Influenzafällen kamen sie 77mal zur Beobachtung mit 24 Todesfällen; der Verlauf ist ganz verschieden von der croupösen Pneumonie, vor allem geht die Resolution viel langsamer vor sich und auch bei der Sektion zeigen sich ganz prägnante Unterschiede: die Oberfläche der luftleeren bronchopneumonischen Herde erscheint auf der Schnittfläche graurot bis grauweisslich fein gekörnt, ödematös durchtränkt. Auch ist der Ausgang in Gangrän der Lungen wiederholt beobachtet worden. Auch Pleuritiden verschiedener Art kamen zur Beobachtung, von Seiten der Cirkulationsorgane vielfach Thrombosen und Hämorrhagien. Sehr häufig konnte auch der ungünstige Einfluss der Influenza auf die Lungentuberkulose konstatirt werden.

Curt Wallis stellt in dem dritten Teil die Resultate von 57 Obduktionen zusammen. Etwas wesentlich neues weder in Bezug auf pathologisch-anatomische, noch bezüglich bakteriologischer Befunde ist darin nicht enthalten.

## II. Statistisches.

Bei dem grossen Interesse, das die Verbreitung der Influenza darbot, hat sich natürlicherweise auch die Statistik sehr eingehend mit derselben beschäftigt. Und zwar sind es vor allem die staatlichen Behörden und das Militär, welche diese statistische Aufstellung veranlassten. Von der grossen Anzahl dieser Abhandlungen möchte ich nur einige, die erwähnenswert sind, herausgreifen und kurz über dieselben berichten.

Sehr eingehend ist die Influenzaepidemie beim Militär in dem im Auftrag des Kriegsministeriums erschienenen Bericht: »Die Grippeepidemie 1889/90 im deutschen Heere« (17) statistisch behandelt. Die Hauptbeobachtungszeit erstreckte sich von Nov. 89 bis März 90. Der Anfang war in Danzig und zog dann über Berlin in südwestlicher Richtung. Zuerst wurden die grösseren Garnisonen ergriffen. Die Hauptzeit für die Seuche war der Januar 90. Im Allgemeinen konnte beobachtet werden, dass das Militär etwas später als die Zivilbevölkerung von der Krankheit befallen wurde. Betreffs der Art der Verbreitung der Seuche liess sich konstatieren, dass die im Freien sich aufhaltenden Soldaten am meisten der Seuche ausgesetzt waren, während nur selten die Ökonomiehandwerker erkrankten.

Die vorkommenden Lungenentzündungen waren fast ausschliesslich katarrhalische Bronchopneumonieen, oft beobachtete man auch mit diesen zusammen eine »fibrinöse Pneumonie« oder auch eine spontane »fibrinöse Pneumonie«. Sehr häufig sah man ein sprungweises Befallenwerden von

einzelnen kleinen Lungenparthieen; die Lungenentzündung spielte sich häufig zuerst in den Oberlappen ab und griff von da aus weiter.

Sehr häufig entwickelte sich im Verlauf oder im Anschluss an die Grippe Phthisis pulmonum.

Nasen-, Darm- und Lungenblutungen wurden ziemlich häufig beobachtet.

Unter 60 Todesfällen waren 31 an Lungenentzündung.

Einen sehr ausführlichen Bericht über die Grippeepidemie im französischen Heere finden wir im Arch. de méd. et de pharm. milit. XVIII, 9—10 1891: La grippe dans l'armée française en 1889—90 par Kelsch et Antony (24). Danach war die erste Erkrankung unter dem Militär in der Garnison Paris am 27. Nov. 89 erfolgt. Im Laufe des Dez. verbreitete sich die Seuche fast über alle Garnisonen, Algier und Tunis erhielten die Influenza erst im Jan. und Febr. 90. Die Morbidität betrug im Durchschnitt 30 ‰, die Mortalität in Frankreich 0,62 % der Effektivstärke und 2 ‰ der Kranken, in Algier und Tunis 1,12 % der Effektivstärke und 4 ‰ der Kranken. Die Mehrzahl der Todesfälle war hervorgerufen durch Komplikationen mit Erkrankung der Atmungsorgane.

Aus der sorgfältigen Darstellung der Influenzaepidemie im Winter 1889—90 im Grossherzogtum Hessen (21), welche uns Neidhart nach den offiziellen Berichten der Kreisgesundheitsämter geliefert hat, entnehmen wir, dass in Hessen die Morbidität zwischen 20—50 % der Bevölkerung schwankte, beim Militär war dieselbe durchschnittlich 11,8 %. Unter den Komplikationen sind ebenfalls vor allem diejenigen der Atmungsorgane in den Vordergrund gestellt.

Teissier (22) stellt in einem Bericht l'influenza de 1889—90 en Russie den Verlauf sowie die Morbidität und Mortalität der Seuche in den grösseren Städten Russlands zusammen.

In dem Werke über die Influenzaepidemie 1891/92 im deutschen Reiche hat Wutzdorff (23) die Berichte verarbeitet, welche dem Reichsgesundheitsamt von den Behörden zugestellt worden sind. Diese Zusammenstellung bildet wohl eine der besten Beschreibungen dieser zweiten Epidemie. Nach dem Erlöschen der Epidemie von 1889/90 kamen immer noch da und dort Einzelfälle und kleinere Epidemieen vor, sodass man die Seuche von 1891/92 als im Zusammenhang stehend mit der vorhergehenden annehmen muss. In einigen frühzeitig ergriffenen deutschen Seestädten kann das Neuauftreten auch auf den überseeischen Verkehr mit England, Russland, Skandinavien und Amerika zurückgeführt werden, wo im Jahre 1891 noch ziemlich zahlreiche Fälle von Influenza vorgekommen sind. Die weitere Ausbreitung zeigt am besten die beigegebene

Karte, aus der ersichtlich ist, dass die Epidemie von den zuerst ergriffenen Städten sich überallhin ausbreitet, sehr spät aber erst nach den westlich und südlich gelegenen Gegenden hingelangt.

Die Anzahl der Erkrankungen war im ganzen geringer als in der vorigen Epidemie, was wohl auch mit darauf zurückzuführen ist, dass weniger Krankheitsfälle zur Anzeige gebracht worden sind. Im Allgemeinen verlief die Epidemie ungleich milder als die frühere. Am gefährlichsten war die Influenza ebenso wie auch bei früheren Epidemieen für alte Leute. »Als Todesursache wurde Influenza in 8050 Fällen davon 71, 108, 206, 242, 174, 126, 84, 45, 65, 230, 1685 und 5014 in den einzelnen Monaten des Jahres 1891 den Standesämtern angegeben; 918 mal bestanden neben der Influenza andere Krankheiten und zwar Lungenentzündung in 604, Bronchitis, Luftröhrenentzündung und Lungenkatarrh in 100, Schwindsucht in 50, Brustfellentzündung in 13, andere nicht bestimmt angegebene Lungenkrankheiten in 42, Schlagfluss in 64, Gehirnentzündung in 22, Krämpfe in 16, Masern in 1, Typhus in 6 Fällen«. Im Jahre 1892 wurden im ganzen 15820 Todesfälle an Influenza den Standesämtern gemeldet; die höchste Sterblichkeitsziffer im deutschen Reich überhaupt war im Januar und März 1892 und zwar überschritt sie ganz erheblich noch die durch die Choleraepidemie im Sommer und durch die sommerlichen Diarrhöen veranlasste höhere Mortalität. Ganz enorm war die Steigerung der Todesfälle an akuten Krankheiten der Atmungsorgane; die Anzahl erreichte aber nicht die Höhe wie bei der vorigen Epidemie. Auch war die Sterblichkeit an Lungenschwindsucht nicht so hoch gegenüber dem Influenzajahr 1889/90, ja dieselbe war im allgemeinen sogar geringer als in den influenzafreien Vorjahren. Und es lässt sich mit Recht wohl annehmen, dass durch die vorhergehende Grippeepidemie die meisten Phthisiker weggerafft worden sind, sodass nur noch der widerstandsfähigere Teil derselben übrig geblieben ist. Bei dem langsamen Sichausbreiten dieser Epidemie lässt sich auch deutlich die unmittelbare Übertragung der Seuche von Person zu Person konstatieren, sodass die meisten Berichterstatter von der Ansicht der Verbreitung der Seuche auf miasmatischem Wege mehr und mehr abkamen. Von den meisten Berichterstattern wurde eine gewisse Immunität gegen Influenza beobachtet, die allerdings wie es scheint, nicht sehr lange vorhält. Man kann aber auch bei Betrachtung des ganzen Verlaufs der Epidemie 1891/92 entnehmen, dass das einmalige Überstehen eines Influenzaanfalles eine gewisse Immunität verleiht, wenn man den langsamen Verlauf, die geringere Morbidität, die Ungleichmässigkeit in der Mehrzahl der Erkrankungen und die verhältnismässig grosse Anzahl von Orten mit in Rücksicht nimmt, welche von der Seuche überhaupt ganz verschont geblieben sind, während

andererseits in Orten, welche die frühere Seuche verschont hatte, sie diesmal um so stärker grassierte.

Hervorheben möchte ich noch, dass die Mehrzahl der komplikatorischen Erkrankungen Katarrhe der Luftwege bildeten, die sich unter Umständen auch auf die Kieferhöhlen oder auf das Ohr fortsetzten; der Katarrh konnte sich aber auch auf die Bronchieen ausdehnen und so Veranlassung zu katarrhalischen Lungenentzündungen geben, die öfters verschiedene Lungenpartieen nach einander befielen und zu wandern schienen, daneben kamen aber auch rein kroupöse Pneumonieen mit Influenza kompliziert zur Beobachtung. Aus den Berichten geht hervor, dass die Pneumonie während dieser Epidemie eine viel häufigere Komplikation bildet als in der früheren und nicht sehr selten in Lungenödem, ja sogar in einzelnen Fällen in Lungenabscess oder Lungengängran ihren Ausgang nimmt.

## III. Ätiologie.

(Zusammenstellung der über die Pfeiffer'schen Influenzabazillen veröffentlichten Arbeiten.)

Als die Influenza in den Jahren 1889 und 90 ihren Zug von Osten nach Westen nahm, drängte sich bei der ausgesprochenen Kontagiosität dieser Krankheit — die Mehrzahl der Beobachter war schon damals von der Übertragung von Person zu Person überzeugt — das Bedürfnis auf, den Krankheitserreger, dessen Weg man von Ort zu Ort, von Person zu Person folgen konnte, zu entdecken. Eine grosse Anzahl von bekannten und unbekannten, berufenen und unberufenen Bakteriologen hatte sich dieser Aufgabe unterzogen; schien doch nichts einfacher als eine Bakterienart, die mit so konstanten Krankheitssymptomen sich kenntlich machte und mit so bestimmten Allgemeinsymptomen einherging, zu weiteren Untersuchungen aus dem Blut oder den Sekretionen zu isolieren. Die Folge war auch eine so ausgedehnte Litteratur, wie wir sie nur selten über Bakterienkrankheiten erlebt haben; während die einen soweit gingen, den spezifischen Charakter der Krankheit vollständig zu negieren, waren andere wieder mit einer Menge von Bakterien bei der Hand, die sie einzeln oder in Verbindung mit anderen als die Ursache der Krankheit ansprachen.

Im Januar 1892 erst konnte eine bestimmte Angabe gemacht werden, dass ein wohlcharakterisierter Bazillus der Krankheitserreger sei, in einem Vortrag, den R. Pfeiffer (38) in der Charitégesellschaft hielt. Damals erklärte Pfeiffer, dass er in Gemeinschaft mit dem Referenten in sämtlichen Fällen von Influenza in dem Sputum bestimmte Bazillen gefunden habe, die er, da er sie in dem Auswurf anderer Patienten niemals gesehen habe, als die Ursache der Influenza anzusprechen volle Berechtigung zu haben glaube. Züchtungsversuche auf den gebräuchlichen

Nährböden, ebenso wie Tierversuche seien ihm bisher noch nicht gelungen.

Gleichzeitig demonstrierte Canon (12) Präparate mit Bazillen, die er im Blute Influenzakranker gefunden hatte und Kitasato (25) Reinkulturen der Bazillen auf Agar-Agar. Dass die Angaben der beiden letzteren Autoren auf Irrtum beruhten, darüber werden wir weiter unten berichten.

In einer zweiten Mitteilung (39) konnten wir unsere früheren Untersuchungen erweiternd ergänzen. Die fortlaufenden Untersuchungen des Auswurfs Influenzakranker bestätigten die früheren Resultate. Wir besprachen die Art und Weise des Nachweises der Influenzabazillen im Sputum, die Färbung und das Verhalten derselben in Schnittpräparaten. Wie vor der Canon'schen Mitteilung so war es uns auch nach derselben, trotzdem wir mit erhöhtem Eifer nach den Bazillen im Blute forschten, nicht möglich, dieselben auch nur in einem einzigen Falle im Blute von Influenzakranken zu finden. Es war uns aber möglich, bei dieser Gelegenheit die Angaben Canons, dass es ihm gelungen, die Bazillen aus dem Blute zu züchten, mit Bestimmtheit zurückweisen.

Nach vielen Versuchen war es uns geglückt, in dem Blutagar einen für die Influenzabazillen geeigneten Nährboden zu entdecken und auf diese Weise war es nun auch möglich, die biologischen Eigenschaften des Bazillus zu erforschen. Infolgedessen waren wir auch imstande Tierversuche anzustellen, wir konnten aber damals nur bei Affen positive Resultate erzielen. Ausserdem mussten wir aber zur Sicherstellung der Diagnose das Kulturverfahren empfehlen.

In ausführlicher Weise hat Pfeiffer diese Untersuchungen in seiner klassischen Arbeit über die Ätiologie der Influenza (49) uns vor Augen geführt. Zugleich hat er uns an der Hand von vorzüglichen Photogrammen und Zeichnungen die Kenntnis der Influenzabazillen näher gerückt.

Pfeiffer wurde wie er angibt, auf die Bazillen zuerst aufmerksam gemacht durch Präparate die ihm im Frühjahr 90 M. Kirchner zuschickte. Die Präparate entstammten dem Sputum Influenzakranker und es fielen damals Pfeiffer die sehr kleinen charakterischen Bazillen in dem von ihm nachgefärbten und photographierten Präparate auf. Er hatte sie vorher nie im Sputum beobachtet. Kirchner hat allerdings in seinen Veröffentlichungen [1]) den wahren Wert dieser Entdeckung nicht zu schätzen gewusst und wurde durch seine Reinkulturen, die er fälschlicher Weise als identisch mit den Bazillen im Sputum hielt, irre geleitet.

---

[1]) Kirchner, Untersuchungen über Infl., Centralbl. für Bakteriol. Bd. VII., S. 12., v. 14. März 1890 und Zeitschrift für Hygiene, Bd. IX., 1890

Pfeiffer weist in seiner Arbeit zunächst auf den höchst charakteristischen Auswurf hin, der in reichlicher Menge entleert wird; er ist gelbgrünlich, zähe, klebrig. Zur Untersuchung am meisten geeignet sind die aus den tieferen Lungenpartieen (bes. bei Influenzapneumonie und Influenzabronchitis) stammenden Sputumpartikelchen. Am besten ist es, womöglich das erste Morgensputum zu verwenden. Die Färbung des Sputum-Präparats geschieht am besten mit verdünnter Ziehl'scher Lösung, wodurch die Stäbchen nester- und häufchenweise angeordnet in grosser Anzahl innerhalb und ausserhalb der Zellen sichtbar werden. Nach Gram'scher Methode färben sich die Bazillen nicht.

Die Züchtung geschieht, wie schon früher angegeben, auf schräg erstarrtem Agar, auf das Blut — am geeignetsten hat sich Taubenblut erwiesen — ausgestrichen ist. Aus den weitgehenden Untersuchungen Pfeiffers geht hervor, dass das Hämoglobin der Anteil des Blutes ist, den die Influenzabazillen zu ihrem Gedeihen brauchen. Durch diese Untersuchungen konnten auch Kitasatos Angaben über die Züchtung der Influenzabazillen definitiv als irrig zurückgewiesen werden. Hinzufügen möchte ich bei dieser Gelegenheit, dass Kitasato durch die kleinen Streptokokkenkolonieen, die in dem Sputum häufig vorkommen und morphologisch mit den Influenzakolonieen Ähnlichkeit haben, getäuscht worden ist. Über die Herstellung der Kulturen gibt Pfeiffer ganz genaue Vorschriften. Zur Kontrolle unerlässlich empfiehlt er das Anlegen von Kulturen auf gewöhnlichem oder Glycerinagar. Auf dem Blutagar sieht man nach 24-stündigem Aufenthalt im Brutschrank wasserhelle Kolonieen von glasartiger Transparenz, die oft nur mit der Lupe wahrnehmbar sind, während die Kontrollröhrchen entweder steril bleiben oder nur vereinzelte Kolonieen von anderen Bakterien, Streptokokken oder Fränkel'schen Diplokokken zeigen. Auf diesen Befund auf den gewöhnlichen Nährböden lässt sich auch der Irrtum der meisten früheren Influenzaforscher zurückführen, die entweder Streptokokken oder den Fränkel'schen Diplokokkus als die Ursache der Influenza ansprachen.

Die Bazillen sind streng aërob, ihr Wachstum zwischen 42—30°; sie sind auf Blutagar bis 18 Tage lebensfähig und wohl ebenso lange in feuchtem Sputum, in getrocknetem Sputum gehen sie schon nach 36—40 Stunden zu Grunde. Danach glaubt sich Pfeiffer zu folgenden wichtigen Schlussfolgerungen gerechtfertigt:

1. eine Entwicklung der Bazillen im Boden oder Wasser ist nicht möglich;
2. die Krankheit kann durch getrocknetes und verstäubtes Sputum nur in ganz beschränktem Mafse Verbreitung finden;

3. die Kontagion ist in der Regel an die frischen noch feuchten Sekrete der Nasen- und Bronchialschleimhaut Influenzakranker gebunden.

Im Sekret der Nasenhöhle finden sich die spezifischen Stäbchen oft in enormen Mengen.

Auffallend ist, dass die Bazillen bei frisch fiebernden Patienten frei ausserhalb der Zellen liegen, während sie in der Rekonvalescenz die Eiterzellen oft geradezu ausfüllen. Ein wichtiger Punkt für die Verbreitung der Krankeit ist ferner darin zu suchen, dass die Stäbchen oft noch wochen- und monatelang nach den ersten Attaken im Sputum, besonders bei Phthisikern entleert werden und sich so ein Zustand von chronischer Influenza ausbildet, auf den bisher noch von keiner Seite hingewiesen worden ist. Der stets negative Befund im Blute berechtigt zu dem Schlusse, dass die Allgemeinerscheinungen auf einer Intoxikation und Resorption von Influenzatoxinen beruhen. Damit stimmt auch überein der Tierversuch, indem nämlich Kaninchen regelmässig nach Injektion von Reinkulturen in die Blutbahn mit eigentümlichen Vergiftungserscheinungen reagieren: Muskelschwäche, Fieber und Dyspnoe. Auch bei Affen geben geringe Dosen von Reinkulturen ganz bestimmte an die menschliche Influenza erinnernde Symptome.

Von ganz eminenter Bedeutung sind auch die auf Grund dieser Untersuchungen gewonnenen pathologisch-anatomischen Erfahrungen. Ich selbst habe schon früher den Versuch gemacht, die anatomischen Veränderungen bei der Influenzapneumonie zu schildern.[1]) Der Krankheitsprozess spielt sich im allgemeinen in den feineren Bronchieen ab. Schon makroskopisch sieht man aus denselben bei Druck grünlichgelbe, zähe, eitrige Pröpfe sich entleeren. Sehr instruktiv sind die Schnittpräparate, wie sie Pfeiffer auf Tafel XI in ganz vorzüglicher Weise zur Anschauung gebracht hat. Man sieht daselbst nach der von Pfeiffer angegebenen Färbungsmethode — $^1/_2$ Stunde in verdünnter Ziel'scher Lösung, Entfärbung in mit Essigsäure schwach angesäuertem Alkohol, Xylol, Canadabalsam — bei schwacher Vergrösserung die kleineren Bronchieen mit zahlreichen Eiterkörperchen angefüllt, das Epithel zum Teil abgestossen und durch Eiterzellen von der Unterlage abgehoben, zum Teil die Eiterzellen sich zwischen die Epithelzellen eindrängen. Bei stärkerer Vergrösserung sieht man auf dem Epithel und zwischen dessen Zellen grosse Mengen von Influenzastäbchen, die sich bis unter das Epithel und teilweise bis in das submuköse Bindegewebe verfolgen lassen.

Als den günstigsten Ausgang der Influenza können wir den der Resorption ansehen, sehr häufig aber kommt der in Abscedirung vor,

[1]) cfr. Seite 742 Beck, Über die Influenzapneumonie.

wobei sich kleine Eiterherde in dem Gebiete einzelner Alveolen bilden, oder das infiltrierte Lungengewebe wandelt sich direkt in narbiges Bindegewebe um. Auch der Ausgang in Lungengangrän und in direkte Verkäsung wurde einigemal beobachtet.

Zum Schlusse gibt Pfeiffer noch einige zu beherzigende prophylaktische Maſsregeln, durch Desinfektion der Auswurfstoffe und Isolierung der Patienten dem Fortschreiten der Krankheit und Verbreitung der Infektien wirksam entgegenzutreten.

Dass diese epochemachende Entdeckung Pfeiffers zu einer Reihe von Untersuchungen auf diesem Gebiete auch von anderer Seite Veranlassung gab, ist selbstverständlich. Von verschiedenen Seiten und von berufenen Autoren konnte die Entdeckung Wort für Wort bestätigt werden.

So hat Weichselbaum [51] ) gleich nach Pfeiffers Veröffentlichung seine Untersuchungen über Influenza wieder aufgenommen und ist auf Grund derselben von der ätiologischen Bedeutung der Influenzabazillen überzeugt; es ist dies um so mehr anzuerkennen, als Weichselbaum bei der ersten grossen Epidemie dem Diplococcus pneumoniae die Hauptrolle glaubte beimessen zu sollen. Seine früheren Misserfolge erklärt er allerdings damit, dass es meist mit Pneumonie komplizierte Fälle gewesen sind, die er damals zur Untersuchung bekam. Und da auch in der Mehrzahl der Fälle die Diplokokken in Kultur aufgegangen waren, so glaubte er diese als den thatsächlichen Erreger der Krankheit ansehen zu müssen. Seine neueren Untersuchungen stimmen mit den Pfeiffer'schen Resultaten überein. In 8 zur Obduktion gekommenen Fällen konnten in den eiterigen Partieen der Bronchieen teils direkt, teils in Schnitten die Influenzabazillen nachgewiesen werden. Sputum-Untersuchungen wurden nicht gemacht. Blutuntersuchungen die bei 5 Patienten angestellt wurden, verliefen vollständig negativ.

Ferner hatte Huber (20) 20 Fälle von Influenza während einer im Frühjahr 1893 in der Berliner Garnison ausbrechenden kleineren Epidemie untersucht und konnte in einer grösseren Anzahl sowohl mikroskopisch als kulturell die spezifischen Stäbchen nachweisen, während Kontrollversuche bei anderen Lungenkrankheiten negativ ausfielen. Ebenso fielen Untersuchungen des Blutes bei 14 Influenzakranken negativ aus. Huber liess es sich angelegen sein, einen für Kulturzwecke geeigneteren und einfacheren Nährboden herzustellen. Es ist ihm auch nach eifrigen Versuchen gelungen mittelst des Hämatogen von Dr. Hommel einen in jeder Beziehung sehr brauchbaren Nährboden zu gewinnen, in dem die Influenzabazillen gut gedeihen; derselbe hat den Vorzug, dass er vollständig durchsichtig ist und auch zu Stichkulturen verwendet werden kann. Allerdings

[1]) Wiener klin. Wochenschr. 1892, No. 32 u. 33.

wachsen die Bazillen langsamer als auf Blutagar, besitzen aber eine längere Lebensdauer (bis 40 Tage). Zum diagnostischen Nachweis hält Huber seinen Nährboden wegen des langsamen Wachstums der Bazillen selbst für nicht geeignet.

Chiari (14) hatte im November 1893 bei einer in Prag auftretenden Epidemie Gelegenheit Studien zu machen und die Pfeiffer'sche Entdeckung zu prüfen. Zunächst gelang es ihm bei einem gleich zu Anfang der Epidemie zur Sektion kommenden Falle von Influenza, aus dem Lungensaft und dem Milzsaft Reinkulturen von Influenzabazillen zu gewinnen, in dem Bronchialeiter waren daneben noch andere Bakterienkolonieen aufgegangen. Der Kultivierung der Influenzabazillen nach der Pfeiffer'schen Methode bietet nach ihm keine besonderen Schwierigkeiten. In 16 Fällen von lobulärer Pneumonie und diffuser Bronchitis fand er 2mal die Influenzabazillen rein, in 1 Fall mit Diplococcus Fraenkel kompliziert, die übrigen Fälle waren durch den Diplococcus pneumoniae allein bedingt. Wenn auf Grund seiner Untersuchungen Chiari zu dem Schlusse kommt, dass »zwischen der auffallenden Zunahme der Fälle mit durch den Diplococcus pneumoniae bedingten letalen Erkrankungen und der Influenza-Epidemie ein kausaler Zusammenhang bestehe«, so trifft dies doch in der weitaus grössten Anzahl der Fälle nicht ein, denn die Influenza an sich kann sehr gefährlich sein, in noch höherem Grade ist dies allerdings bei Phthisikern der Fall, ob aber bei Pneumonieen und ob diese Komplikation überhaupt häufig ist, ist noch sehr in Frage zu stellen. Uns wenigstens ist diese Komplikation unter der sehr grossen Anzahl von beobachteten Fällen und obgleich wir gerade nach diesen Fällen suchten, nur in einem Falle vorgekommen. Derselbe wurde von Kollege Wassermann beschrieben.

Zu gleichen Resultaten wie wir kam auch Neisser (37), der in der Lichtheimschen Klinik 20 Patienten mit Influenza untersuchte und zwar kulturell auf Blutagar stets mit positiven Resultaten. Ausserdem wurden Sputa untersucht von 9 Patienten ohne Influenzasymptome 8mal mit negativem, 1mal mit positivem Frfolg bei einem unter Influenzakranken liegenden Phthisiker. Ausserdem fand Neisser noch in einem Fall von Aortenaneurysma, der zur Obduktion kam, einen pneumonischen Herd mit Influenzabazillen, ohne dass im Leben Erscheinungen von Influenza vorhanden waren.

Ebenso wie in der Lichtheimschen Klinik wurde auch in der Bäumlerschen Klinik in Freiburg i./B. die Diagnose der Influenza vom November 1893 ab durch den Nachweis der Bazillen festgestellt, wie aus der Veröffentlichung Bäumlers (3) hervorgeht. Die Epidemie, die von ihm beschrieben wurde, zeigte sich als eine deutliche Hospitalinfektion, und

die Bazillen wurden auch in einer grossen Anzahl der im Hospital Infizierten im Sekret der Luftwege gefunden. Dass die Ansteckung von Person zu Person nur durch das ausgehustete Bronchialsekret vermittelt wurde, ist meiner Ansicht nach über jeden Zweifel erhaben bei dem angeblich massenhaften Befund von Bazillen und bei Berücksichtigung der biologischen Eigenschaften derselben.

In seinem Aufsatz bestätigt Bäumler, dass man manchmal nur durch das Kulturverfahren zu einer sicheren Diagnose gelangen kann. Er betont, dass der Nachweis der Influenzabazillen besonders im Anfang einer Epidemie von grösster Wichtigkeit sei. Ausserdem bestätigt er die von uns gemachte Erfahrung, dass die Bazillen noch lange in den Luftwegen besonders bei chronischen Lungenleiden, ohne Erscheinungen zu machen, haften können, und dass an die Möglichkeit gedacht werden könne, dass von da aus eventuell wieder eine frische Epidemie entstehe. Denn in einigen Fällen konnte auch Bäumler noch 4 Wochen nach Beginn der Erkrankung Influenzabazillen im Auswurf nachweisen.

Eine weitere Bestätigung erfuhren die Resultate der Pfeiffer'schen Untersuchungen durch Borchardt (6) der in der inneren Abteilung des Krankenhauses am Urban vom November 1893 ab eine Reihe von Influenzakranken untersuchte und in 50 Fällen 35 mal Influenzabazillen fand, und zwar in 18 Fällen von Bronchitiden und in 17 Fällen von Bronchopneumonieen. Auch er weist auf die Notwendigkeit des Kulturverfahrens hin. Ich kann wohl hier einfügen, dass in Fällen, wo die Influenzabazillen in den Zellen liegend und in grossen Mengen im Sputum angetroffen werden, die Diagnose ohne weiteres sichergestellt werden kann.

Blutuntersuchungen fielen negativ aus. Ein Fall, bei dem die Diagnose in den ersten Tagen zwischen Ileotyphus und Influenza schwankte, konnte diese durch den Nachweis der Influenzabazillen im Auswurf sichergestellt werden.

Von weiteren Untersuchungen aus dem letzten Jahre, welche die Pfeiffer'schen Untersuchungen bestätigen, möchte ich noch ferner anführen:

Die Arbeit von Pielicke (42) welcher die Resultate aus dem Krankenhaus Moabit mitteilt. Von Mitte Dezember 1893 bis Ende Februar 1894 kamen im Krankenhaus Moabit nur 35 Fälle zur Beobachtung, die klinisch als Influenza aufgefasst werden mussten. Unter diesen gelang es ihm in 15 Fällen die Influenzabazillen im Sputum nachzuweisen; darunter waren 5 Fälle von Influenzapneumonie. Die Untersuchung des Blutes in einem Falle war negativ.

Kruse (28), welcher schon bei der ersten Influenzaepidemie Untersuchungen mit Pansini und Pasquale angestellt hatte[1]), war damals

[1]) Centralbl. für Bakt. u. Parasitenkunde 1890, Bd. VII, No. 21.

zu keinem befriedigenden Resultat gekommen. Neuerdings hatte er im Friedrich Wilhelmstift in Bonn Gelegenheit 18 Fälle von Influenza näher zu studieren. In sämtlichen Fällen konnte er die Anwesenheit der Pfeiffer'schen Bazillen im Sputum durch die direkte mikroskopische Untersuchung sowie auch kulturell nachweisen. Die Züchtung machte er auf Agarplatten, auf welche er mittelst eines sterilisierten Pinsels Taubenblut gebracht hatte.

Ebenso gelang es Voges (49) im Danziger Stadtkrankenhaus in 15 Fällen von Influenza die spezifischen Mikroorganismen sowohl im Sputum als kulturell nachzuweisen. Blutuntersuchungen verliefen negativ. Den Nastinkow'schen Eigelb-Nährboden hält Voges für ungeeignet zur Züchtung von Influenzabazillen. Die künstlich erzeugte Erkrankung der Tiere glaubt Voges gleich Pfeiffer als eine Intoxikationswirkung auffassen zu müssen.

Während es also uns und auch vielen anderen Untersuchern trotz aller Mühe nicht gelungen ist, die Influenzabazillen im Blute zu finden, führt Canon (13) gerade diesen Befund als sehr wichtigen Faktor an. Ohne den sehr fleissigen Untersuchungen Canons Abbruch thun zu wollen, glaube ich doch mit vollem Recht seine Ansicht zurückweisen zu können, eine Ansicht, die abgesehen von der Differenz der Anschauungen nur zu Irrtümern und zur falschen Beurteilung der Untersuchungen führt.

Canon hatte in einer kleineren Anzahl von schweren Fällen und in einer grösseren Anzahl leichter Fälle von Influenza im Blute der Patienten während des Influenzaanfalles influenzaähnliche Stäbchen gefunden und glaubte sich daher auch berechtigt, die Influenzaerkrankung als eine Septikämie zu erklären. Die Behauptung Canons, dass sich die Bazillen im Blute fortpflanzen, spricht bei Betrachtung von Fig. 1 seiner Photogramme mit Sicherheit dafür, dass Canon in den Irrtum verfallen ist, Bakterien, die in seiner Farblösung sich befanden, wie bei seinen späteren Untersuchungen über Masern, als die Erreger der Erkrankung anzusehen; eine gewisse Ähnlichkeit ist ja den Bazillen mit den Influenzabazillen nicht abzusprechen, aber ich halte mich verpflichtet, Anfänger in der Bakteriologie auf solche Irrtümer aufmerksam zu machen.

Dass die Influenzabazillen im Blute vorkommen und in dasselbe gelegentlich eingeschwemmt werden können, ist nicht von der Hand zu weisen, dass aber lebende Bazillen im Blute vorkommen, was nur durch die Kultur bewiesen werden könnte, dafür ist uns Canon immer noch den Beweis schuldig geblieben.

Die Arbeiten Bruschettinis (7 u. 8), die sich mit dem Influenzabazillus befassen, glaube ich kurz im Zusammenhang behandeln zu dürfen. Im März 1892 hatte Bruschettini zuerst in der Rif. med. ein-

gehend die von ihm gezüchteten Bazillen und deren Eigenschaften beschrieben. Danach wachsen die Bazillen auf gewöhnlichem Agar, Glyzerinagar, Blutserum sehr üppig, weniger üppig in Gelatine. Aber es geht aus der Arbeit mit Deutlichkeit hervor, dass die Bazillen ein Gemisch von Diplokokkus Fraenkel und Streptokokken darstellen, eine Ansicht, die durch die Photogramme, welche der Abhandlung beigegeben sind, bestätigt wird. In weiteren Veröffentlichungen spricht er über die Züchtung der Bazillen, deren Pathogenität für Kaninchen und über Immunisierungsversuche mit diesen Bazillen.

Pfeiffer und ich (41) sahen uns genötigt, auf diese Untersuchungen in No. 34 der deutschen med. Wochenschrift zu erwidern und auf das Unzulängliche seiner Untersuchungen hinzuweisen, nachdem von Bruschettini vorher eine Arbeit über die experimentelle Immunität gegen Influenza (9 u. 10) erschienen war. Wir konnten vergleichend nachweisen, dass die Bruschettini'schen Influenzabazillen mit den Pfeiffer'schen auch nicht die geringste Ähnlichkeit haben und dass die Art und Weise, wie Bruschettini seine Untersuchungen angestellt hat, sich mit unseren heutigen bakteriologischen Anschauungen und Untersuchungsweisen nicht verträgt. Wir dürfen daher auch annehmen, dass das in der Arbeit von Centanni und Bruschettini, »Untersuchungen über das Infektionsfieber«, erwähnte Serum eines gegen Influenza immunisierten Schafes mit der menschlichen Influenza nichts zu thun hat.

Auch die Untersuchungen von Bombicci (5) und Canestrini (11) sind auf den Grund dieser falschen Bruschettini'schen Angaben aufgebaut.

In einer Beschreibung der Influenzaepidemie in England 1889—92 berichtet Klein (16) auch über seine bakteriologischen Untersuchungen. Er fand die Bazillen in dem Bronchialsekret und betonte vor allem ihr Auftreten in dem Nasalsekret. Ausserdem fand er sie in dem Blut, hält sie allerdings für abgestorben, ohne übrigens Beweise dafür zu haben, dass die Bazillen die richtigen Influenzabazillen sind. Der Umstand dass dieselben nach Gram färbbar sind, spricht sogar dagegen. Klein ist dabei in den gleichen Irrtum wie Canon verfallen. Seiner Abhandlung sind eine Anzahl von mittelmässigen Photogrammen beigegeben. Ein Blick auf diese Photogramme zeigt schon, dass in denen der Sputumpräparate sich allerdings influenzaähnliche Bazillen befinden. Jedenfalls ist aber keine einzige der von ihm aus Bouillon und aus Gelatine gewachsenen Reinkulturen mit einer Reinkultur Pfeiffer'scher Influenzakulturen identisch. Ebenso wenig können wir die in den Blutpräparaten dargestellten Bazillen als Influenzabazillen ansprechen. Die zahlreichen Tierversuche Kleins sind negativ ausgefallen.

Auf Grund der zahlreichen bisherigen Untersuchungen dürfen wir jetzt mit Bestimmtheit sagen, dass der von Pfeiffer gefundene Bazillus die Ursache der Influenza ist, und dass derselbe als diagnostisches Hilfsmittel verwertet werden muss. Da wir wissen, dass die Influenzabazillen besonders bei alten Lungenleiden vorzugsweise aber bei Phthisikern sehr lange im Sputum sich aufhalten können, ist jedenfalls noch längere Zeit, nachdem die letzte Epidemie doch allmählich erloschen scheint, besonders bei Phthisikern auf diese Bazillen zu achten. Nur wenn nirgends mehr die charakteristischen Bazillen im Sputum, das aus Bronchieektasen, Cavernen etc. entleert wird, sich nachweisen lassen, können wir die Epidemie als vollständig erloschen ansehen. Es ist ja unter diesen Umständen nicht ausgeschlossen, dass da und dort doch immerhin kleinere Epidemieen auftreten können.

Bei der Untersuchung ist aber, und darauf möchten wir noch ganz besonders Wert legen, neben der mikroskopischen auch die Prüfung durch das Kulturverfahren dringend notwendig, denn wir können in der Krankenabteilung des Koch'schen Instituts bei Obduktionen auf diese Weise die Diagnose auf Influenza in sehr vielen Fällen auch jetzt noch sicherstellen, trotzdem die Epidemie in Berlin zur Zeit allgemein für erloschen gilt.

Am Schlusse dieses Kapitels möchte ich noch kurz eine Arbeit von Babes (2) aus neuerer Zeit erwähnen, worin er Prioritätsansprüche auf den Influenzabazillus geltend zu machen sucht. Jeder aber, der die früheren verworrenen Arbeiten dieses Autors über Influenza studiert hat, muss dieselben ohne Weiteres zurückweisen.

## IV. Pathologie.

Die Litteratur über die Influenza, welche in der Epidemie 1889/90 eine ganz enorme zu nennen ist, wie sie selten eine Epidemie hervorzubringen im Stande ist, wurde mit der Zeit und dem Auftreten der folgenden Epidemieen immer kleiner. Der Reiz der Neuheit war ja vorüber, dazu kam noch dass die Beobachtungen der einzelnen Forscher sich mehr oder weniger an die früheren anschlossen. Im Allgemeinen findet man aber in der neueren Influenzalitteratur, dass die Bedeutung des Influenzabazillus viel zu wenig gewürdigt wird. Die Diagnose lässt sich, wie gesagt, durch den Nachweis von Influenza-Bazillen ganz sicher stellen und ist über jeden Zweifel erhaben, andererseits haben wir auch über die pathologischen Befunde bessere Auskunft zu erwarten.

Aus der früheren Litteratur möchte ich nur einige Arbeiten herausgreifen und kurz erwähnen, welche sich mit unseren Beobachtungen, die

wir auf Grund bakteriologischer Untersuchungen gemacht haben, in vielem decken.

In den früheren Kapiteln Allgemeines und Statistisches habe ich schon die in den einzelnen Werken niedergelegten Erfahrungen über die Pathologie der Influenza und vorzugsweise der Influenzapneumonieen berichtet. Es mögen aber hier noch in kurzem Auszug einige noch besonders erwähnenswerte Arbeiten Berücksichtigung finden.

In vielem übereinstimmend mit den sehr zahlreichen Beobachtungen des Verfassers sei zunächst der Bericht Finklers (15) über seine während des Winters 1889/90 über Influenzapneumonie gemachten Erfahrungen erwähnt. Unter 45 Fällen von Influenzapneumonieen fand er nur bei 2 das Bild der croupösen Pneumonie. Sowohl der klinische Verlauf als der pathologische Befund wichen ganz wesentlich von dem der croupösen Pneumonie ab. In den 43 Fällen war Schüttelfrost sehr selten. Schon sehr früh zum Vorschein kamen subjektive Beschwerden: Seitenstechen und Hustenreiz. Die Pneumonie kann sich aus einer Bronchitis oder auch primär entwickeln. Er nennt die Pneumonie eine herdweise, welche in den Verzweigungen der Alveolen beginnt und von einer Alveole zur andern fortschreitet und mit anderen Herden zusammenfliesst. Je nach dem oberflächlichen und tiefen Sitz sind auch die physikalischen Symptome verschieden. Bei der Sektion findet man eine lobuläre Ausbreitung des Krankheitsprozesses der Lungen. Die einzelnen pneumonischen Herde sind splenisiert, nicht hepatisiert und zwar handelt es sich dabei vorzugsweise um eine zellige Entzündung.

Leichtenstern (31) teilt die Influenza nach seinen Erfahrungen in Köln in 2 Formen ein: 1. eine einfache und 2. eine komplizierte Form.

Nach seiner Ansicht handelt es sich bei der Influenza nicht um einen vom Nasenrachenraum nach unten fortkriechenden Katarrh des Respirationstraktus, sondern jeder kann für sich primär ergriffen werden. In richtiger Weise hat er als Eingangspforte für das Influenzagift — wie er es allgemein nennt — den Respirationsapparat angenommen. Wenn auch an dieser Stelle keine erheblichen Veränderungen eintreten, so können doch die Stoffwechselprodukte der Influenzabakterien schwere Prostation, Neuralgie u. s. w. hervorbringen und er bezeichnet dieselben direkt als Nervengift.

Was die Influenzapneumonie betrifft, so wurde dieselbe unter 439 Influenzakranken 105 mal (= 24 %) beobachtet und zwar mit 32 Todesfällen (= 30 %). Dieselbe ist entweder lobär oder lobulär und anatomisch bald eine fibrinöse bald eine zellige Pneumonie. Auffallend war der Umstand, dass während der Influenzazeit eine ungewöhnlich grosse Anzahl von croupösen Pneumonieen zur Beobachtung kamen, die sehr häufig einen

atypischen Verlauf zeigten. Jedoch will sie Leichtenstern nicht mit der Influenzapneumonie identifizieren.

Einen sehr schlagenden Beitrag für die Übertragung der Influenza von Person zu Person liefert Seitz (43) in seinem Aufsatz »Zur Verbreitung der Influenza im schweizerischen Gebirge«. Er berichtet z. B. über Fälle, wo Bergwächter auf dem Säntis, Rigi, Pilatus etc. erst beim Besuch kranker Personen im Thale krank geworden sind und dann ziemlich rasch die auf dem Berge Zurückgebliebenen angesteckt haben. Oder wie auf dem Rigi erst mit dem Moment die Influenza Einkehr hielt, als ein Fremder vom Thale heraufkam.

Über das Neuauftreten der Influenza in Berlin im Winter 91 berichtet Renvers (45), dass seit dem Herbst 90 keine Influenzafälle mehr in Berlin vorgekommen, er jedoch Okt. 91 wieder einen typischen Influenzafall beobachtet habe. Es häuften sich dann rasch die Fälle, jedoch trat die Epidemie weniger intensiv auf. Lungenentzündungen traten unter 51 Fällen 12mal auf, 4mal typische fibrinöse Pneumonie, 5mal katarrhalische Pneumonie und bei 3 Patienten gemischte Pneumonieen. Renvers betrachtet diese sämmtlichen Pneumonieen als Sekundärinfektionen. Sehr häufig kam es zu schweren Cerebral- und Meningealerscheinungen. Von einer wirklichen Immunität konnte Renvers nichts bemerken.

In dem 17. Jahrgang der Charité Annalen hatte ich (4) die Erfahrungen über die Influenzapneumonie niedergelegt, welche wir während des Winters 91/92 im Institut für Infektionskrankheiten mit Hilfe der bakteriologischen Untersuchung sichergestellt hatten. Die Influenzapneumonie zeigte gleich von vornherein ein ziemlich gleichmässig charakteristisches Bild. Die Patienten erkrankten mit Kopf-, Glieder- und Kreuzschmerzen, häufig mit Seitenstechen. Die Temperatur steigt rasch an bis 40°, nicht selten zeigen sich morgendliche Remissionen; der Puls ist frequent. Über den erkrankten Lungenpartieen findet man fast stets ausgesprochene Dämpfung vor mit aus der Tiefe klingendem Bronchialatmen und fein- oder grobblasigem Rasseln. Der Sitz der Pneumonie ist meist in den Unterlappen, kann sich aber auch in den Spitzen oder als Wanderpneumonie abspielen. Sehr charakteristisch ist das sehr zähe, gelbgrünlich eitrige Sputum, in dem sich massenhaft Influenzabazillen nachweisen lassen, häufig sogar noch sehr lange Zeit in die Rekonvaleszenz hinein (bis zu 3 Wochen und darüber). Die typische Influenzapneumonie, die sich unter Umständen monatelang hinziehen kann, müssen wir als eine Bronchopneumonie auffassen, die ihren Ausgang im günstigsten Fall in Resorption, aber unter Umständen auch in Verkäsung oder Gangrän nehmen kann.

Nicht unerwähnt möchte ich lassen eine Arbeit, die von genauer Beobachtung Zeugnis ablegt und in vielen Punkten mit unseren Erfahrungen

übereinstimmt. Leider ist es zu bedauern, dass die Angabe einer bakteriologischen Untersuchung vollständig fehlt. Die Untersuchungen von Labes (30) stammen aus dem Krankenhaus am Urban und sind unter Leitung A. Fraenkels gemacht während der Influenzaepidemie 91/92. Aus den 13 ziemlich ausführlich beschriebenen zur Sektion gelangten Fällen von Influenzapneumonie geht hervor, dass wir es mit einer lobulären Pneumonie zu thun haben. Die Schnittfläche der pneumonischen Herde zeigt eine glatte und nur wenig gekörnte Oberfläche mit Neigung zur Abscessbildung, »namentlich sind es zahlreiche feine miliare und submiliare Eiterherde, die dem oben beschriebenen Allgemeinbilde ein eigentümliches Aussehen geben.« (Diese Eiterherde, die wir bei unseren Sektionen nie vermissen, sind bronchopneumonische Herde und mit Eiter gefüllte feinste Bronchien und Bronchieektasien, die bei der mikroskopischen und bakteriologischen Untersuchung in der Regel eine Reinkultur von Influenzabazillen liefern. Ref.)

Zu ähnlichen Resultaten wie wir kommt auch F. Gutmann (18) (die Influenzaempidemie des Winters 91/92), in seinem Bericht über die während dieser Epidemie im Nürnberger städtischen Krankenhaus behandelten Fälle. Influenzapneumonien wurden 32mal (= 12,21 %) der Influenzafälle beobachtet und die Diagnose fast in allen Fällen durch den Nachweis von Influenzabazillen bestätigt. Der klinische und pathologisch-anatomische Befund stimmt im grossen ganzen mit unseren Beobachtungen überein. Als charakteristisch wird ebenfalls der rein eitrige Auswurf bezeichnet, auskultatorisch hört man ein weiches. fern klingendes Bronchialatmen mit zahlreichen Rasselgeräuschen. Bei der Sektion ist das pneumonische Lungengewebe auf der Schnittfläche etwas eingesunken, glatt, schmutzigbraun, brüchig, schwammartig durchsetzt von stecknadelkopfgrossen gelben Punkten, welche auf Druck Eiter ausquellen lassen. Im Eiter der Bronchieen wurden in sämmtlichen Fällen die charakteristischen Influenzabazillen gefunden.

In seiner Arbeit über die differenzielle Diagnostik der entzündlichen Lungenaffektionen bespricht Wassermann (50) die Stellung der Influenzapneumonie zur genuinen croupösen Pneumonie und betont dabei mit Recht, dass der Influenzabazillus noch nicht die Würdigung gefunden, die er verdient. Denn wir können mit voller Überzeugung sagen, da wo Influenzabazillen sind, ist auch Influenza. Mit der genuinen kroupösen Pneumonie hat die Influenzapneumonie gar nichts gemein, sondern sie ist eine Krankheitsform sui generis. Es können allerdings beide zusammen vorkommen, doch ist das ungemein selten. W. beschreibt einen solchen Fall, der aber einen so eigentümlichen Verlauf zeigt und von dem gewöhnlichen Krankheitsbild so abweichend ist, dass schon ein Blick auf die Temperatur eine ganz aussergewöhnliche Komplikation anzeigt. Auf eine leichte Influenza-

pneumonie, wo allein nur Influenzabazillen im Auswurf nachgewiesen werden konnten, setzte plötzlich unter Schüttelfrost eine typische croupöse Pneumonie ein, so dass von diesem Zeitpunkt an neben Influenzabazillen auch Fraenkel'sche Diplokokken im Sputum nachweisbar waren. Klarheit über diesen Fall konnte nur allein die bakteriologische Untersuchung des Sputums verschaffen.

Die Arbeit von Pribram (44) Beiträge zur Kenntnis der Influenza basiert gleichfalls auf dem bakteriologischen Nachweis von Influenzabazillen. Er berichtet über die klinische Seite der Influenza; unter 27 Fällen gelang es Pribram 9mal die Influenzabazillen im Sputum nachzuweisen, jedoch fand er sie dort nur 1—2 Tage, sie verschwanden dann wieder und machten Pneumokokken Platz. Des weiteren macht dann Pribram noch auf die schweren Gehirnerscheinungen aufmerksam, für die er das Einwandern der Influenzabazillen in die Gehirnhäute verantwortlich machen will.

Die Arbeit Albus (1) bringt nichts neues, ist aber insofern immerhin erwähnenswert, als sie stillschweigend über die durch den Nachweis der Influenzabazillen gelieferte Sicherheit der Diagnose hinweggeht. Indem er sich in dem Geleise der früheren Anschauungen über Influenza und die Influenzapneumonie fortbewegt, sucht er damit seine Erfahrungen über die im Krankenhaus Moabit beobachteten Fälle in Einklang zu bringen.

## V. Darm-Influenza.

Die abdominelle Form der Influenza kann leicht Veranlassung zu Verwechselung mit Typhus geben; im grossen ganzen ist zwar diese Form selten, doch hatte sie Lemoin (33) häufig in Lille während der Epidemie 1891 beobachten können. Nach kurzem Prodromalstadium tritt ein typhusähnlicher Zustand ein, die Kranken sind benommen, bekommen Delirien und farblose Diarrhöen. Die Milz ist vergrössert, Gurren in der Ileocöcalgegend und dem ganzen Bauch, das Abdomen ist aufgetrieben, die Temperatur steigt anfangs steil an, dann tritt am 8. Krankheitstage jäher Temperatursturz ein, dem häufig wieder ein ein- bis zweitägiger Anstieg folgt bis zur vollständigen Entfieberung. Referent hatte Gelegenheit, während der letzten Epidemie ganz ähnliche Fälle zu beobachten, die Erscheinungen waren dem Typhus so ähnlich, dass selbst gewiegte Praktiker zunächst die Diagnose auf Typhus stellten. In dem Sputum, das bei der daneben einhergehenden Bronchitis in reichlichem Maſse und mit der ganz charakteristischen grüngelben Verfärbung und der zäheitrigen Konsistenz geliefert wurde, fanden sich Influenzabazillen in Reinkultur.

## VI. Nervöse Erscheinungen.

In 5 Fällen unter schweren Erscheinungen zu Tode führender Influenza fand Pfuhl (43) in den Blutextravasaten und der Ventrikelflüssigkeit kleine Bazillen, die er für identisch erachtet mit den Pfeiffer'schen Influenzabazillen. Auf Glycerinagar gelang es ihm dieselben nur in erster Generation zum Wachstum zu bringen.

Leyden (35) beschreibt zunächst einen Fall, wo sich nach Kopfschmerzen, Erbrechen, Mattigkeit, die er bei der herrschenden Epidemie als Influenzaerscheinungen anzusehen sich berechtigt glaubt, in der Folge Ödem und Albuminurie und einige Wochen später Druckempfindlichkeit, Hyper- und Hypästhesie, quantitative Herabsetzung der Erregbarkeit in einzelnen Muskeln und Nerven einstellte, in anderen teilweise Entartungsreaktion. Der Fall kam nach schwerem Verlauf in einigen Monaten wieder zur Genesung.

Der 2. Fall betrifft eine Erkrankung an Landry'scher Paralyse mit Polyneuritis nach Influenza.

Die bakteriologische Untersuchung war in beiden Fällen negativ.

Hirschmann (19) beschreibt 4 Fälle, wo sich in der Rekonvaleszenz nach Influenza eine doppelseitige Entzündung der Sehnerven an der Eintrittstelle mit Übergreifen auf die umgebende Retina ausbildete.

Lemcke (32) teilt mit, dass unter 64 Kranken, die infolge von Influenza am Ohr litten bei 11 das Antrum mastoideum eröffnet werden musste. Bei 4 davon handelt es sich um Caries und Nekrose. Er vergleicht diese Erkrankung nach Influenza mit dem Knochenprozesse bei akuter Osteomyelitis. Seine Ansicht geht dahin dass die Influenzaotitis nicht selten Primärerkrankung der Knochen hervorrufe.

Auf dem gleichen Kongresse machte Hartmann die Mitteilung, dass bei Otitis media der Säuglinge sehr häufig Influenzabazillen gefunden werden. Auf diese Thatsache hatte schon früher auch Kossel (26) (Über Mittelohreiterung der Säuglinge Charité Annalen Jahrgang XVIII) hingewiesen.

---

16.

# Tetanus[1]

Von

**Ivan Honl**, Prag.

---

## Litteratur.

1. Velich, O tetanu. (Zusammenfassendes Referat.) Thomayers Sammlung von Vorträgen. Prag. No. 32.
2. Nicolaier, Deutsche med. Wochenschr. 1884.
3. Vailland et Rouget, Annales de l'institut Pasteur 1892.
4. Heizelmann, Medicinisch-chirurgische Rundschau 1891.
5. Sormani, Verhandl. d. 10. intern. med. Congresses zu Berlin 1890. Bd. 5, Abt. 15, S. 152.
6. Honl, Ovýznamu appretáže peří. Zravotnický věstnik, 1892, No. 11. Prag.
7. Hirsch, Handbuch der histor.-geographischen Pathologie, III. Theil, 1886.
8. Vaillard et Vincent, Annales de l'institut Pasteur 1891.
9. Nicolaier, Virchows Archiv, Bd. 128.
10. Brieger, Deutsche med. Wochenschr. 1887.

Diese Affektion war schon dem Hippokrates und Aretaeus bekannt und nach Verletzungen, Erkältungen, Abortus konstatiert. In der vorbakteriellen Zeit wurde jedoch als Ursache des Tetanus eine »Neuritis ascendens«, welche bis zum zentralen Nervensystem fortschreitet, angesehen. Es wurde auch darauf hingewiesen, dass irgend ein Reiz in der Wunde, z. B. ein Knochensequester oder ein anderer Fremdkörper, welcher dem Nerven aufliegt oder in demselben eingebohrt ist, Tetanus hervorrufen

---

[1]) Der grösste Teil der Litteratur dieses Kapitels ist im Centralblatt für Bakteriologie, ferner in Baumgartens Jahresberichten, weiter im Centralbl. für med. Wissenschaften und zusammengefasst in Velichs (siehe Litteratur) Arbeit: Über Tetanus; aus dem Abschnitte Ätiologie haben wir in diesem Kapitel Vieles benutzt.

kann, auch wenn er von molekularer Grösse wäre. [Samuel (1)]. Auch der Verkühlung und andern meteorologischen Verhältnissen wurde ein ähnlicher Einfluss zugeschrieben. Auch Ascariden im Darm wurden in manchen Fällen als Ursache des Tetanus angesehen. Es wurde ferner behauptet, dass es sich hier um einen ähnlichen Entzündungsprozess handelt wie bei der Myelitis, dann wurde die Tetanuserkrankung mit Meningitis verglichen.

Je weiter jedoch, desto mehr mehrten sich die Angaben der Autoren, dass man bei der Autopsie keine Veränderungen an den Nerven oder an dem Rückenmark beobachtet, darum wurde das Hauptgewicht auf Erkältung vor dem Ausbruche der Krankheit gelegt. Und achtete man bei einer offenkundigen Verletzung auf solche Angaben, so wurde um so mehr die Verkühlung als Entstehungsursache des Tetanus angesehen, wenn die Verletzung unbedeutend oder überhaupt nicht zu finden war. Diese letzteren Fälle wurden dann unter den rheumatischen Tetanus eingereiht.

Doch schon vor 30 Jahren genügte einigen Autoren die Erklärung, dass der Tetanus durch Verkühlung oder durch eine von einem Fremdkörper ausgehende Nervenreizung entstehe, nicht und Billroth war der erste, welcher den Gedanken klar dargelegt hat, dass der Tetanus nicht als Resultat einer traumatischen ascendierenden Neuritis anzusehen sei, sondern »dass er ähnlich wie das Erysipel durch irgend ein von aussen hineingelangtes Agens zustande komme«. Auch Heilberg (1861) nimmt Stellung gegen die Erklärung, dass der Tetanus irgend eine Nervenerkrankung sei und behauptet, dass der Prozess auf Blutvergiftung beruhe. Dieser Ansicht schliesst sich im Jahre 1870 auch Butler an, der bei Tetanus die Behandlung mit Lobelia empfiehlt und dabei die Meinung vertritt, dass durch dieses Mittel die Materia morbi, welche bei Tetanus im Körper produziert wird, beseitigt werden kann.

Daten, welche ähnliche Ideen unterstützten, waren zwar zunächst nur spärlich, werden jedoch um so zahlreicher, je mehr wir uns unserer Zeit nähern. So berichtet im Jahre 1871 Mesterton von zwei Kranken, welche nach einander in ein Bett, wo früher ein Tetanuskranker gestorben war, gelegt, ebenfalls von Tetanus ergriffen wurden und dieser Erkrankung erlagen und meint, dass man sich in diesem Falle dem Gedanken nicht erwehren kann, es handle sich bei dieser raschen Aufeinanderfolge von drei Tetanusfällen in demselben Zimmer, auf demselben Bett, um eine »Infektion«.

Im Jahre 1884 wurde jedoch nachgewiesen, dass der Tetanus vom Menschen auf Tiere übertragbar ist und zwar durch Ueberimpfung des Inhaltes der Wunde des von Tetanus Befallenen. Es waren Carlo und Rattone, welche von dem Gedanken der Infektiosität des Tetanus geleitet, Kaninchen den Inhalt der Wunde eines an Tetanus Verstorbenen unter die Haut einimpften und bei diesen Tieren durch einen solchen

Vorgang Tetanus zu Wege brachten. Damit wurde ein bedeutender Schritt vorwärts gethan. Noch in demselben Jahre bewies auch Nicolaier (2), dass im Boden das Tetanusvirus existiere. Er impfte nämlich Mäusen Gartenerde unter die Haut und fand, dass eine grosse Zahl derselben nach zwei Tagen von Symptomen des Tetanus befallen wurden, welche sich immerwährend steigerten, bis das Tier zu Grunde ging. Auch bei Kaninchen und Meerschweinchen beobachtete Nicolaier nach subkutaner Impfung von Erde die gleichen Symptome.

Die Sektion der auf diese Weise verendeten Tiere ergab keine besonderen Veränderungen, nur an der Impfstelle fand man etwas Eiter. Bei der mikroskopischen Untersuchung dieses Eiters fand Nicolaier neben anderen Mikroben auch zahlreiche feine und schlanke Bazillen, an dem Ende mit einer kleinen Spore und bezeichnete diese Bazillen als die Erreger des Tetanus. — Wurde die Erde vor der Impfung auf 190° erwärmt, rief sie keine Erkrankung hervor. Dadurch wurde der Beweis erbracht, dass der Boden das infektiöse Agens des Tetanus enthalte und dass dieses Agens durch hohe Wärmegrade vernichtet werden könne. Die Isolirung dieser Mikroben, welche Nicolaier als Tetanusbazillen bezeichnete, gelang jedoch nicht und konnte deswegen ein direkter Versuch zum Nachweis, dass diese Bazillen wirklich allein den Tetanus hervorrufen, nicht durchgeführt werden. Auch Rosenbach (1886), welcher nachgewiesen hatte, dass in Fällen von Tetanus des Menschen im Eiter der Wunde wirklich Bazillen, welche den von Nicolaier ähnlich sind, sich vorfinden, gelang die Züchtung einer Reinkultur nicht.

Rosenbach machte ähnliche Versuche wie Carlo und Rattone; er übertrug nämlich durch Impfung ein Hautstückchen von der Demarkationsgrenze der gangränösen Wade eines an Tetanus verstorbenen Menschen auf Tiere und zwar auf Meerschweinchen, Mäuse und Kaninchen. In dem ursprünglichen Materiale, id est in dem Geschwüre jenes Menschen, sowie auch in den Wunden der geimpften Tiere fand er die Bazillen von Nicolaier. Seit der Entdeckung Rosenbachs mehrten sich die Fälle von sichergestellten Nicolaier'schen Bazillen in Wunden von Menschen, welche an Tetanus erkrankt waren, immer mehr und mehr. So veröffentlichten im Laufe des Jahres 1887 ihre Arbeiten, in welchen die Existenz von Tetanusbazillen in Tetanuswunden bewiesen wurde, folgende Autoren:

Bonome, Hochsinger, Beumer, Ohlmüller und Goldschmiedt, Morisani; im Jahre 1888 v. Eiselsberg, Bonnardi; 1889 Kitt, Kitasato, dem zuerst die Reinzüchtung des Tetanusbazillus gelang, dadurch, dass er das mit anderen Mikroben verunreinigte Material zunächst $^1/_2$—$^3/_4$ Stunde auf 80° erwärmte und dann anaërobe Kulturen

anlegte. Auch in den späteren Jahren bis auf unsere Zeit häufen sich immer mehr die Angaben, welche mit den Vorhergehenden übereinstimmen und den Zusammenhang dieses Mikroben mit dem Ausbruch der Erkrankung selbst anerkennen. Und somit ist die Ätiologie des Tetanus bis ins Kleinste sicher und klar festgestellt.

Es traten allerdings auch vereinzelte Autoren auf, welche andere Mikroorganismen als Ursache der Erkrankung anführen und es war besonders Ferrari, welcher in einem Fall von Tetanus nach Ovariotomie behauptete, dass der Erreger dieser Krankheit ein Staphylokokkus war, der sich im Blute vorfand. Es beruhte jedoch die Ansicht dieses Autors auf einem Irrtum, der durch eine unrichtige Konklusion verursacht wurde, welche der Autor auf Grund unrichtiger Versuche sich gebildet hatte. Ferrari injizierte nämlich das Blut der betreffenden Kranken, welches die genannten Staphylokokken enthielt, Tieren und fand, dass sie unter Tetanuserscheinungen zu Grunde gingen. Er schloss nun daraus, dass in diesem Falle der Tetanus durch jene Staphylokokken hervorgerufen worden war; in Wahrheit jedoch entstand bei jenen Tieren Tetanus infolge der Injektion von Blut eines tetanuskranken Menschen, einem Materiale, welches auch dann Tetanussymptome verursacht, wenn es auch keine Mikroben enthält, wie es eben von Bruschettini nachgewiesen wurde. Was hier das Wirksame ist, werden wir später erklären, es sind jedoch keine Tetanusmikroben. Lampiasi und Hochsinger machen zwar die Angabe, dass sie im Blute tetanuskranker Menschen Tetanusbazillen gefunden haben, doch diese Beobachtung bestätigt nach ihnen keiner von den zahlreichen Forschern, welche sich mit Tetanus beschäftigt haben.

Viel wahrscheinlicher sind die Befunde von Tetanusbazillen im Nervensystem von Kranken, welche an Tetanus gestorben sind, denn diese Befunde sind von ziemlich zahlreichen Autoren beschrieben worden: Es sind dies Nicolaier, Rosenbach, Flügge, Shakespeare, Petroff u. a. Regelmässig jedoch und konstant finden sich die Nicolaier'schen Mikroben im Nervensystem nicht. Am häufigsten kann man sie noch in der Wunde selbst und höchstens noch in dem umgebenden Gewebe nachweisen. Sie kommen hier bei der natürlichen Infektion immer mit anderen Arten von Mikroben gemengt vor. In den Eingeweiden wurden sie nie konstatiert.

[Ausser dem traumatischen infektiösen Tetanus können allerdings auch tetanusähnliche Symptome auf anderer Basis zustandekommen, so durch chemische Alkaloidgifte: Strychnin, Antipyrin, Brucin, Thebain, Ergotin, Picrotoxin — Tetanus toxicus. Es gibt weiter Neurosen, deren Krankheitsbild (Tetanie) dem Tetanus nahe steht, ihre Ursache hat aber mit der Tetanusätiologie nichts gemeinschaftliches.]

Die Tetanussporen widerstehen dem Austrocknen sehr hartnäckig. So führt Eiselsberg an, das Späne, an denen Eiter aus einer Tetanuswunde haftete, einen tödlichen Tetanus hervorriefen, wenn sie nach 14 Monaten, ja nach 2½ Jahren Tieren eingeimpft wurden. Auch Stückchen vom Muskel aus der Umgebung von Tetanuswunden, welche in Glycerin aufbewahrt wurden, behalten lange (über 1½ Jahr) die Keime des Tetanus in voller Virulenz.

Die Impfung mit Reinkulturen von Tetanus ruft, wie Kitasato und nach ihm viele andere Autoren bewiesen haben, Tetanus hervor. Vaillard und Rouget (3) behaupten zwar in ihrer neuesten Publikation, dass zur Entwickelung des Tetanus auch die Anwesenheit von anderen Mikroben sehr notwendig ist, Mikroben, welche zwar für sich allein indifferent sind, die aber, wenn sie zugleich mit den Tetanusbazillen in die Wunde eingedrungen sind, die Entwickelung der letzteren dadurch unterstützen, dass sie, wie die Autoren sich ausdrücken, durch ihre Gegenwart die Leukocyten beschäftigen und auf diese Weise, bevor die Leukocyten jene Mikroben beseitigen, die Tetanusbazillen eine hinreichende Menge von Toxinen produzieren, durch welche sie dann selbst von den Leukocyten geschützt sind und Tetanus hervorrufen können. Mag sich nun die Sache so verhalten oder sollen vielleicht jene Autoren Recht haben, welche behaupten, dass man Tetanus durch die Nicolaier'schen Bazillen auch ohne Toxin (Sanchez Toledo) und ohne andere »favorisierende« Mikroorganismen hervorrufen kann, so viel steht fest, dass die wahre Ursache der Tetanuserkrankung das Eindringen des Tetanusvirus in die Wunde ist, und dass ohne Invasion dieses Mikroben Tetanus nicht entstehen kann.

Das Eindringen von Material, welches Tetanussporen enthält, in den Organismus kann nur durch eine offene Wunde vor sich gehen. Auf dem Wege des Respirations- und Verdauungstraktus kann, wenn dieselben unverletzt sind, keine Infektion stattfinden (Sormani).

Die Wunde, durch welche das Tetanusvirus eindringen kann, braucht nicht besonders bemerkbar zu sein, sie bleibt sogar manchmal dem Auge ganz verborgen, ein Umstand, der wahrscheinlich viele Autoren dazu geführt hatte, dass sie ihre Fälle als: rheumatischen Tetanus angesehen haben. Die Verletzung, derzufolge Tetanus entsteht, ist, wie wir aus der Litteratur ersehen können, nicht an eine bestimmte Körperstelle gebunden und auch die sie begleitenden Umstände können sehr mannigfaltig sein.

Die meisten Fälle lassen sich durch die Umstände erklären, dass entweder die Wunde selbst in Kontakt mit der Erde gekommen ist, in welcher das Tetanusvirus sehr oft nachgewiesen wurde, oder wenigstens

dadurch, dass die Verletzung, nach welcher Tetanus ausgebrochen ist, durch Gegenstände, die mit Erde verunreinigt wurden, verursacht wurde. Die Richtigkeit dieser Meinung beweisen am besten die Befunde von Beumer, Seydel und anderen Autoren, durch welche im Boden jener Orte, an denen die zur Entwickelung des Tetanus führende Verletzung stattgefunden hat, die Gegenwart virulenter Tetanussporen bestätigt wurde.

So erklären wir alle Fälle von Tetanus nach Frakturen, besonders den komplizierten, ferner die Fälle nach Eindringen von Holzspänen, Nägeln, Steinen u. dergl. Die Fälle von Tetanuserkrankungen, welche nach Einsturz von Mauern entstanden, erklärte Bonome durch den Befund wirksamer Nicolaier'scher Bazillen in den Ruinen einer demolirten Kirche; die Entstehung von Tetanus nach Verletzungen bei Sturz durch eine zusammengebrochene Decke (Pennino) erklären wieder die Versuche von Heizelmann, welche in 9 von 13 untersuchten Fällen in dem Aufschutt der Zwischendecke pathogene Tetanusbazillen konstatierte.

Der Umstand, dass nach einem Bienenstich Tetanus entstand, ist vielleicht in Zusammenhang zu bringen mit der sehr verbreiteten Gewohnheit, auf eine solche Wunde Lehm oder Strassenkot aufzulegen.

Wir können ferner die Entstehung von Tetanus nach Anlegen von Schröpfköpfen einfach dadurch erklären, dass das Instrument selbst verunreinigt war, oder auch so, dass man neben Schröpfköpfen zugleich auch noch Blutegel verwendet. Dieses Faktum erwähnen wir deshalb, da wirklich durch Pacinotti in dem Rüssel der Blutegel Nicolaier'sche Bazillen gefunden wurden.

In den Fällen von Tetanus nach Auflegen von Spinngeweben konstatierten wieder Belfanti und Pescarolo in den Spinngeweben, welche aus diesen Orten herrührten, das Tetanusvirus in voller Pathogenität.

Die Beobachtung von Ruiz, wo nach der Impfung Tetanus aufgetreten ist, lässt sich dadurch erklären, dass diese Fälle insgesamt Negerkinder betrafen, welche meistenteils fortwährend ohne Aufsicht auf der Erde sich herumwälzen und ein ähnlicher Fall von Plá wieder dadurch, dass das Kind nach der Impfung in ein Bett gelegt wurde, wo vorher ein Tetanuskranker gelegen hatte.

Der Fall von Reichert endlich, wo nach einem Pferdebiss Tetanus aufgetreten ist, findet sich wahrscheinlich im direkten Zusammenhang mit dem Befunde von Rietsche und Peyraud, von Autoren, welche im Staube von Heu virulente Tetanussporen konstatiert haben.

Die übrigen Fälle, welche wir nicht im besonderen erwähnt haben, lassen sich beinahe alle durch eine Infektion vom Boden oder Kehricht oder Dejekten von Tieren erklären.

In dem Kehricht aus verschiedenen Häusern wurden nämlich auch virulente Keime von Tetanus konstatiert und zwar durch Beumer. In den Exkrementen von Pferden und Rindern wiesen sie Chicoli und Nicola, Toledo und Veillon nach.

Diese zuletzt angeführten Befunde des Nicolaier'schen Bazillus werden vor allem durch die Thatsache erklärt, dass im Heu, in der Nahrung der Tiere eben, um welche es sich handelt, Tetanusbazillen sich finden, und zweitens dadurch, dass diese Keime in dem Verdauungstraktus der Tiere, worauf eben Sormani bei den Fleischfressern hingewiesen und Toledo und Veillon bei den Pflanzenfessern nachgewiesen haben, keine Veränderungen in ihrer Pathogenität erleiden.

Die Versuche der zuletzt angeführten Autoren erläutern auch die Thatsache, auf welche Verneuil hingewiesen hat, dass nämlich bei Leuten, welche mit Pferden zu thun haben, nach einer Verletzung verhältnismässig viel häufiger Tetanus sich einstellt als bei anderen.

Pferde und Rinder nehmen nämlich zugleich mit dem Futter (Heu, Blätter, Gras) und mit dem Staub und Bodenpartikelchen Tetanussporen in den Magen und die Gedärme auf, ohne dass sie erkranken würden. Mit den Exkrementen gelangen nun die Sporen bei vollständig erhaltener Virulenz wieder heraus und können dann eine Ansteckung derjenigen, welche mit diesen Tieren zu schaffen haben, verursachen.

Die Fälle, wo nach chirurgischen Operationen Tetanus aufgetreten ist, lassen sich nicht alle einfach in der Weise erklären, dass vielleicht bei der Operation selbst das Tetanusvirus in die Wunde eingedrungen wäre, sondern sehr oft wahrscheinlich die Wunde selbst schon früher, bevor sie einer chirurgischen Encheirese unterworfen wurde, von dem Virus infiziert war.

Ausser den angeführten Befunden von Tetanussporen in der Erde, im Kehricht, im Heustaub, im Rum und dem Aufschutt im Zwischendeck, in den Spinngeweben, im Rüssel von Blutegeln, in den Exkrementen verschiedener Haustiere wurde das Tetanusvirus auch im Schlamme von Sümpfen einiger australischer Inseln konstatiert, in dem eben die Eingebornen ihre Pfeile benetzen (Dantec), ferner in dem Schlamm des Toten Meeres (Lortet). Sormani (5) tritt lebhaft für die »fäkale Theorie« des Tetanus ein. Nach dem Autor stammen die virulenten Tetanuserreger stets aus dem Darme von Tieren, resp. den Fäces; und zur Virulenzerhaltung des Tetanusbazillus ist öftere Passage durch den Darm notwendig.

Neuerdings wurde auch im Staube und unreinen Federn, welche bei der Appretur derselben abgeschieden werden, das tetanische Virus im Institute des Prof. Hlava (Prag) durch Honl (6) konstatiert.

Diese Befunde des Tetanusvirus in so zahlreichen Gegenständen geben uns Erklärung für jene Erscheinung, dass bei so mannigfaltigen Verhältnissen die Infektion entstehen kann.

Dass nun bei der Infektion einer Wunde durch ähnliche Stoffe kein Tetanus entsteht, ist darin begründet, dass wohl an manchem Ort die Tetanussporen in dem Boden sehr zahlreich, an anderen Stellen dagegen überhaupt nicht nachgewiesen werden können. Es ist nicht wahr, dass in jedem Boden Tetanussporen vorhanden sein müssen; im Gegentheil, wir müssen tetanushaltige Erde erst suchen und nicht immer und nicht überall gelingt es uns, sie zu finden (Velich).

Wir können ferner zugeben, dass eine gewisse angeborne Immunität gegen den Tetanus, welche bei manchen Individuen auftritt, nicht ohne Einfluss ist.

Ein weiterer Einwurf gegen die ausschliesslich infektiöse Theorie des Tetanus ist die Thatsache, dass Männer viel häufiger an Tetanus erkranken als Weiber. Hier müsse es sich angeblich um eine Disposion handeln, mit welcher die Invasion der Mikroben nichts zu thun hat.

Wir entgegnen jedoch, dass diese Erscheinung auch vom Standpunkte des infektiösen Ursprungs des Tetanus erklärt werden kann und zwar durch die Beschäftigung der Männer, welche öfter bei den verschiedenen Arbeiten ihres Berufes (besonders Soldaten, Landwirte, Handwerker und Taglöhner) eine Wunde acquirieren können, welche ja oft durch das Tetanusvirus verunreinigt werden kann.

Wichtiger ist der Einwand, warum ein so grosser Unterschied zwischen der Zahl der an Tetanus erkrankten Neger und Indianer und der Anzahl der von dieser Krankheit betroffenen Weissen besteht. Die farbigen Rassen weisen nämlich viel mehr Tetanuserkrankungen auf als die weisse. Diese Thatsache führen die Anhänger der Lehre von den atmosphärischen Einflüssen als Beweis für ihre Ansicht an und sagen, dass eine grössere Empfindlichkeit der Haut und eine grössere Prädisposition als Ursache der häufigeren Tetanuserkrankung bei den Negern anzusehen sei [Hirsch (7)]. Diese Prädisposition sehen die Autoren darin, dass die genannten Rassen nicht eine genügende Bekleidung tragen und dass sie auf diese Weise leichter einer Verkühlung und dem daraus angeblich resultierenden Tetanus ausgesetzt sind.

Es ist aber die Sache leichter zu erklären einfach dadurch, dass die betreffenden Rassen ihre Körper durch die Bekleidung nicht schützen, und dass sie deshalb bei verschiedenen Gelegenheiten öfter eine Verletzung acquirieren können.

Am häufigsten entsteht Tetanus bei den Negern nach Verletzungen der Füsse (Desportes, Dickinson) und zwar aus dem Grunde, weil sie blossfüssig herumgehen, und zweitens, weil sie beim Entfernen der Sandflöhe, welche ihnen unter den Nagel der grossen Zehe eindringen und daselbst starke Schmerzen verursachen, eine Verletzung sich selbst zufügen müssen. Auf eine solche Wunde, welche sehr leicht verunreinigt

werden kann, folgt sehr oft bei Negern der Tetanus. Auf diese Thatsache machte zuerst Briard de Beauregard aufmerksam.

Aus alledem ersehen wir, dass das Überwiegen der an Tetanus erkrankten Neger und Indianer über der Zahl der von dieser Krankheit betroffenen Weissen vom Standpunkte der Infektion aus sehr leicht erklärt werden kann. Auch der Trismus oder Tetanus neonatorum, welcher nichts anderes als den gewöhnlichen Tetanus darstellt und durch eine Infektion der Nabelwunde hervorgerufen wird, wie Beumer und Peiper durch die Befunde von virulenten Tetanusbazillen in den Nabelwunden von Kindern, die an Tetanus neonatorum gestorben sind, nachgewiesen haben, kommt viel häufiger bei Kindern von Negern und Indianern als bei denen der Weissen vor.

Diese Erscheinung lässt sich dadurch erklären, dass bei den farbigen Rassen nach altem Brauch Wunden überhaupt, also auch die Nabelwunde mit verschiedenen Kräutern bestrichen werden, dass die Neger auch sehr nachlässig sind in Bezug auf die Reinheit der Wohnung, besonders aber dadurch, dass zur Zeit der Schwangerschaft die Unreinlichkeit der Wohnung aus begreiflichen Gründen eine noch höhere Stufe erreicht wie sonst.

Diese Ansicht findet darin eine Unterstützung, dass in schmutzigen Wohnungen auch bei weissen Rassen der Tetanus neonatorum viel häufiger ausbricht als in reineren Wohnungen. So wurde beobachtet, dass z. B. auf Island (Labonne) in jenen Teilen der Insel, wo mit Guano der Seevögel geheizt wird und infolge dessen eine grosse Unreinlichkeit in der Wohnung herrscht, der Tetanus neonatorum sehr verderblich wütet, während in jenen Teilen der Insel, wo dies nicht geschieht, der Tetanus der Neugebornen nicht so oft auftritt.

Der Ausgangspunkt der Infektion bei dem Tetanus neonatorum ist, wie gesagt, die Nabelwunde. Dass eine Pflege der Nabelwunde nach den Regeln der Antisepsis und vor allem das Anlegen des Nabelverbandes mit gut desinfizierten Händen besonders in jenen Ländern, wo der Tetanus neonatorum sehr oft auftritt, sich gut bewährt, davon zeugen die Angaben von der Insel Island, wo der Tetanus bei Kindern bei schlechter Behandlung der Nabelwunden so gewütet hat, dass bis zum Jahre 1846 über 62 % aller Kinder einige Tage nach der Geburt an dieser Krankheit gestorben sind, dass aber später, nachdem eine bessere Behandlung eingeführt worden war, in kurzer Zeit die Zahl der Tetanuserkrankungen bei Kindern bis auf 12 % gesunken ist.

Wie der Tetanus neonatorum unterscheidet sich auch der Tetanus puerperalis in seinem Ursprunge nicht von dem gewöhnlichen Tetanus. Auch diese Art des Tetanus ist bedingt durch die Invasion der Tetanusmikroben. Offene Wunden bei der Geburt durch Läsion der Schleimhaut,

der Placenta, Zerreissung der Kommissur der Scheide u. dgl. sind ein günstiger Boden für das Eindringen von Tetanusbazillen.

Die Umstände, welche dieses Eindringen verschulden, sind mannigfaltig. So wurden Fälle von puerperalem Tetanus beobachtet nach Ausführung von Tamponaden (Scheef, Arnold), nach Einführung von geburtshilflichen Instrumenten, bei operativer Entfernung der Placenta (Werner), nach unvollständiger Beseitigung der Placenta (Wendling). Am häufigsten kommt er nach dem Abortus vor.

Die Inkubationsdauer, sowie die übrigen Symptome des puerperalen Tetanus unterscheiden sich nicht von jenen des gewöhnlichen Tetanus. Schon das spricht für die gleiche Ätiologie des puerperalen und gewöhnlichen Tetanus. Diese Ansicht unterstützt ferner auch die bedeutende Übereinstimmung in der Häufigkeit des Auftretens beider Formen in den verschiedenen Ländern. Wo oft der gewöhnliche Tetanus vorkommt, dort tritt auch die puerperale Form desselben gleich oft auf.

Auch die Thatsache, welche von Stern beobachtet wurde, dass nämlich das Blut von Weibern, welche an puerperalem Tetanus erkrankt sind, bei Tieren, denen es injiziert worden, Tetanussymptome hervorruft, eine Erscheinung, welche auch bei Injektion von Blut von einem an gewöhnlichem Tetanus erkrankten Menschen sich einstellt, bestätigt die Identität des puerperalen und gewöhnlichen Tetanus.

Ausserdem sprechen für diese Identität auch die in der Litteratur vorkommenden Fälle von gleichzeitigem Ausbruch des puerperalen Tetanus und des Tetanus neonatorum in demselben Zimmer. Da wir nun zahlreiche Beweise für die gleiche Ursache des gewöhnlichen und des Tetanus neonatorum haben, können wir aus diesen Fällen, welche uns den gleichen Ursprung des puerperalen und des Tetanus neonatorum illustrieren, auch auf die gleiche Ätiologie des puerperalen und des gewöhnlichen Tetanus schliessen. Ausserdem muss man auch aus dem Umstande, dass der puerperale Tetanus am häufigsten nach einem Abortus auftritt, dafür halten, dass auch diese Form thatsächlich auf der Infektion mit dem Tetanusvirus beruht, denn bei einem unerwarteten Abortus kann man häufig auf eine genügende Antisepsis nicht so achten als dies bei einem normalen Verlauf der Geburt der Fall ist. Alte sowie auch einige von den neueren Autoren (Hirsch) legen bei der Ätiologie sowohl des gewöhnlichen als auch des puerperalen und des Tetanus neonatorum das grösste Gewicht auf eine vorausgegangene Verkühlung. Diese Autoren stützen sich auf die häufigen Beobachtungen in Ländern, wo der Tetanus sehr stark grassiert, dass nämlich beim plötzlichen Einsetzen kühler Tage nach grossen Hitzen Tetanus zu Wunden aller Art sehr oft sich hinzugesellt, sodass die Chirurgen zu diesen Zeiten eine wenn auch noch so kleine Verletzung zu setzen nicht

wagen. Derartige Berichte hat man von Pleosaut aus Brasilien, Chalmers aus den subtropischen südlichen Staaten von Nordamerika etc. Diese Angaben würden allerdings sehr für die Lehre von der Wirksamkeit des Einflusses der Erkältung bei der Ätiologie des Tetanus sprechen. Es verhält sich aber de facto nicht so. Wir halten dafür, dass als Ursache dieser »Epidemieen« des Tetanus nach starken Abkühlungen heftige Winde anzusehen sind, welche, wie bekannt, zu jedem jähen Temperaturwechsel sich hinzugesellen oder selbst diese Veränderungen hervorrufen. Nach unserer Meinung hängt mit diesem Umstand jene Beobachtung von viel zahlreicheren Fällen von Tetanus nach einer plötzlichen Abkühlung der Temperatur und zwar so, dass durch die heftigen Winde, welche dabei entstehen, die hauptsächlich aus Staub bestehenden oberflächlichen Erdschichten abgefegt und tiefere Erdschichten entblösst werden. Dadurch wird die Gefahr der Ansteckung grösser, wie aus den Versuchen von Vaillard und Vincent (8) hervorgeht. Diese Autoren haben nämlich nachgewiesen, dass die Tetanussporen, auf welche eine längere Zeit hindurch das Sonnenlicht und besonders direkt die Sonnenstrahlen eingewirkt haben, ihre pathogene Wirkung einbüssen. Sie machten ihre Versuche erstens mit den Sporen selbst, und zweitens auch mit der Erde von der Oberfläche und fanden, dass die dem Sonnenlichte ausgesetzten Tetanussporen nicht nur ihre deletäre Wirkung verlieren, sondern auch später bei günstigen Bedingungen ihr Wachstum und Entwicklung der Pathogenität nicht mehr erlangen können.

Die Winde tragen wahrscheinlich die oberflächlichen Erdschichten fort, welche entweder Tetanuskeime enthalten, die durch die Einwirkung der Sonnenstrahlen der Pathogenität entbehren, oder von diesen Keimen überhaupt frei sind. Dadurch werden die tieferen Erdschichten entblösst, in welchen das Tetanusvirus in seiner vollen Virulenz erhalten sich findet; ausserdem wird wahrscheinlich auch ein Teil jener tieferen Erdschichten verweht, sodass der Mensch von Erde oder Staub umgeben ist, welche virulente Tetanussporen enthalten. — Dieser Umstand erklärt uns leicht, warum unter solchen Verhältnissen zu einer noch so geringen Verletzung Tetanus sich hinzugesellt. Der Zusammenhang zwischen heftigen Winden und gleichzeitiger Vermehrung der Tetanusfälle war schon Duipont in Guyana auffällig, nur suchte dieser Autor, wie alle seine Zeitgenossen, den Einfluss der Winde in dem jähen Temperaturwechsel, welcher mit denselben zu gleicher Zeit aufgetreten ist; wir jedoch halten dafür, dass die in den früheren Zeilen skizzierte Erklärung mehr mit der Wahrheit übereinstimmt als die Erklärung Duiponts.

Der beste Beweis für diese Meinung ist auch die Beobachtung von Bajon aus Cayenne und Guyon aus Algier, welche angeben, dass die

Bewohner an den Gestaden, wo eine milde Windbewegung besteht, viel häufiger von Tetanus befallen werden als die Bewohner der Gegenden im Binnenlande, welche durch Berge und grosse Wälder vor Winden geschützt sind, ein Umstand, durch welchen sie ihre Ansicht bezüglich des Einflusses der Erkältung bei der Entstehung des Tetanus stützen. In solchen Gegenden können nämlich heftigere Winde weder entstehen noch auch anderswoher hineingelangen, und deshalb sind auch die Bedingungen zur Entstehung des Tetanus, wie wir oben auseinandergesetzt haben, nicht so günstig wie in den vor Winden nicht geschützten Ebenen.

Neben der Erkältung wurden auch andere Entstehungsursachen des Tetanus angegeben; so wurden Fälle von Tetanus beschrieben nach Verbrennungen. Wir glauben, dass die Infektion durch unreine Pflege der durch Verbrennung entstandenen Wunde eingedrungen ist. Ein anderer Fall entstand bei der Applikation einer Ätzpasta. Auch hier denken wir uns die Ansteckung auf eine ähnliche Weise. Auch auf grosse körperliche Anstrengung wurde die Tetanuserkrankung zurückgeführt. Uns schwebt da ein bestimmter Fall vor, von welchem in dem Berichte von dem Wiener allgemeinen Krankenhause Erwähnung gethan wird. Es wird hier die Anstrengung beim Heben eines schweren Eisenstückes als Ursache der Erkrankung angegeben. Man kann hier leicht erraten, dass in diesem Falle das infektiöse Agens aus dem Eisenstücke, welches auf der Erde gelegen ist, in Exkoriationen, die beim Heben entstanden sind, eingedrungen ist.

Der Kopftetanus unterscheidet sich von dem gewöhnlichen Tetanus nur durch die Lokalisation der Verletzung und dadurch, dass dabei eine Lähmung der Gesichtsnerven auf der verletzten Seite auftritt. In neuester Zeit wies Nicolaier (9) auch bei dieser Form an der Wunde, welche Tetanus hervorgerufen hatte, die Gegenwart des Tetanusbazillus nach.

Dadurch wurde die Gegenwart des Tetanusvirus in Fällen von Erkrankungen von Kopftetanus bestätigt, wiewohl vor ihm manche Autoren vergeblich nach dem Virus in Wunden von Individuen, die von Kopftetanus befallen wurden, geforscht haben. Rennay und Villard, Perret, Roux, van Spanje, Flügge, Rembold und Eiselsberg.

Und nun kehren wir zu jenen Fällen zurück, welche als Tetanus idiopathicus oder rheumaticus beschrieben worden sind. Nach unserer Meinung sind alle ähnlichen Beobachtungen am häufigsten verursacht worden durch ein ungenügendes Forschen nach der Verletzung, welche auf diese Weise entweder wegen ihrer Geringfügigkeit oder ihrer versteckten Lage der Aufmerksamkeit entgeht.

Es erübrigt uns noch den Gang der Infektion mit dem Tetanusvirus zusammenfassend zu erklären. Der Gang der Infektion ist folgender: In

die Wunde gelangen auf diese oder jene Weise, wie wir es oben geschildert haben, Sporen des Tetanusbazillus. Dieselben keimen hier unter günstigen Bedingungen, besonders wenn die Wunde wenigstens zum Teil vernarbt ist und dadurch der Zutritt der Luft zu den Sporen, welche bloss in luftleerer Umgebung keimen und sich vermehren können, verhindert wird.

Die Sporen keimen, wie wir uns durch Untersuchungen von Wunden tetanischer Tiere beim Leben in verschiedenen Perioden der Erkrankung überzeugt haben, nicht auf einmal, sondern nach einander. Die aus den Sporen auf diese Weise entstandenen Bazillen beginnen sich zu vermehren und Gifte zu produzieren. Diese Giftstoffe dringen durch den Blutkreislauf (Camara, Pestana) und überdies auch durch das Nervensystem (Bruschettini) zum Rückenmark vor, wo sie ähnlich wie das Strychnin und die ihm verwandten Gifte eine bedeutende Erhöhung der Reflexerregbarkeit und den daraus resultierenden Tonus und tetanische Krämpfe bewirken. Nach dem Umstande, wie viele Tetanuskeime in die Wunde gelangt sind oder vielmehr darnach, wie viel und wie sehr wirksames Toxin diese oder jene Sporen produzieren, richtet sich die Intensität der Symptome. Es fällt hier besonders ins Gewicht die Qualität des Tetanusvirus, welches durch atmosphärische Einflüsse geschwächt oder ganz vernichtet werden kann. Die Abschwächung des Tetanusvirus beruht darauf, dass die von ihm produzierten Toxine eine geringe Wirkung haben, oder darauf, dass es Toxine überhaupt nicht zu produzieren im stande ist. Das Tetanusgift im Blute von Menschen und Tieren hat zuerst Bruschettini und nach ihm Nissen, Camara Pestana nachgewiesen.

Camara Pestana giebt ausserdem noch an, dass dieses Gift aus dem Blutkreislauf im Organismus durch die Lunge, Milz, Nieren und hauptsächlich die Leber zurückgehalten wird. Ausgeschieden wird es nun, wie Bruschettini nachgewiesen hat, durch den Harn. Deshalb wirkt der Harn tetanuskranker Menschen und Tiere toxisch (Bruschettini). Auch Velich hat sich von dieser toxischen Wirkung bei seinen Versuchen überzeugt. Die Heilung des Tetanus, welche doch manchmal beobachtet wird, erfolgt höchst wahrscheinlich nach Ausscheidung und vielleicht auch teilweiser Zerlegung sämtlicher Toxine. Doch dadurch, dass ein Mensch Tetanus einmal schon überstanden hat, ist er wahrscheinlich bei einer neuerlichen Infektion durch das Tetanusvirus gegen eine neue Erkrankung nicht geschützt, er ist nicht immunisiert. Dies betrifft auch Tiere, welche schon einmal einen schweren und hartnäckigen Tetanus überstanden haben, bei einer zweiten Impfung wiederum von schwerem Tetanus befallen wurden und demselben nun unterlagen.

Die Entdeckung der Tetanustoxine ist das Verdienst von Brieger. Dieser Forscher gewann nämlich aus Kulturen vom Tetanusbazillus vier

Toxine, welche er Tetanin, Tetanotoxin, Spasmotoxin benannte und das vierte unbenannt liess. Alle diese Stoffe rufen, Tieren unter die Haut injiziert, charakteristische Symptome des Tetanus hervor.

Später gelang es Brieger auch in einer frisch amputierten Hand eines Tetanuskranken Tetanin nachzuweisen.

Es ist also sichergestellt, dass die Tetanusbazillen auch im menschlichen Körper solche Gifte produzieren, wie in den Kulturen.

Auch Fraenkel, Weyl, Kittasato, Tizzoni und Cattani, Vaillard und Vincent wiesen in Reinkulturen von Tetanus heftige Toxine nach.

Die Tetanustoxine sind wirksam bis ins Unglaubliche. Nach den Angaben von Vaillard und Vincent ist die letale Dosis für ein Meerschweinchen 0 · 000,025 gr, für die Maus gar nur 0 · 000,00025 gr.

Dieses Gift lässt sich jedoch abschwächen und zwar durch die Wirkung des Jodtrichlorids oder der Temperatur.

Was die Örtlichkeit der Verwundung betrifft, so sei noch zugefügt, dass nach der Zusammenstellung von Thamhayn unter 395 Fällen: die Hand und Finger mit 27,42 %, Ober- und Unterschenkel mit 25,08 %, Fuss und Zehen mit 22,19 %, Kopf, Gesicht und Hals mit 10,99 %, Ober- und Vorderarm mit 8,09 %, der Rumpf mit 6,28 % betroffen waren. Aus dieser Statistik geht klar hervor, dass am häufigsten die Teile betroffen werden, wo die Infektion mit tetanogenem Material leicht geschehen kann.

17.

# Malignes Ödem.

Von

**Ivan Honl,** Prag.

---

## Litteratur.


1. Pasteur, Sur le vibrion septique. Bulletin de l'acad. de méd. 1877 u. 1881.
2. Koch, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 1, 1881.
3. Gaffky, Experimentell erzeugte Septikaemie. Mitteilungen aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. 1, 1881.
4. Brieger und Ehrlich, Berliner klin. Wochenschr. 1882, No. 44.
5. van Cott jr., Untersuchungen über das Vorkommen der Bacillen des malignen Oedems in der Moschustinktur. Centralbl. f. Bakteriol., Bd. IX, 1891, S. 303.
6. Braatz, Baumgartens Jahresbericht, Bd. 3, S. 120.
7. König, Chirurgie, Berlin 1881, Bd. III, S. 532.
8. Rosenbach, Mikroorganismen bei den Wundinfektionskrankheiten des Menschen. Wiesbaden 1884, Bergmann.
9. Bremer, Ref. im Centralbl. f. Bakteriol. 1888, Bd. IV, S. 303.
10. Witte, Ref. im Centralbl. f. Bakteriol. 1892, Bd. XII, S. 266.
11. Labit, In der Publikation von Verneuil. La Semaine méd. 1890.
12. Hoegh, Virchow-Hirsch Jahresbericht 1891, Bd. II.
13. Krannhals, Zur Casuistik und Aetiologie der Hadernkrankheit. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. II, 1887, S. 297.
14. Nékàm, Ref. im Centralbl. f. Bakteriol., Bd. XII, 1892, S. 160.
15. Paltauf, R., Zur Aetiologie der Hadernkrankheit. Wiener klin. Wochenschr. 1888, No. 18-26.
16. Eppinger, Die Hadernkrankheit eine typische Inhalations-Milzbrandinfektion (Monographie). Jena 1894.
17. Giglio, Der Bacillus des Oedema malignum bei Beckenabscessen. Ref. im Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat., Bd. III, 1892, S. 771.
18. Verneuil, La Semaine méd. 1890. Ref. im Centralbl. f. Bakteriol., Bd. IX, 1891, S. 60.
19. Le Dantec, Annales Pasteur, Bd, 6, p. 851 (Kitt, Bakteriologie).
20. Roger, Baumgartens Jahresbericht, Bd. 5, S. 165.

21. Penzo, Baumgartens Jahresbericht, Bd. 7, S. 169.
22. Sanfelice, Untersuchungen über anaërobe Mikroorganismen. Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. XIV, Heft 3.
23. Liborius, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. 1, S. 163.
24. Klein, Ein neuer Bacillus des malignen Oedems. Centralbl. f. Bakteriol., Bd. X, S. 186.
25. Novy, Ein neuer anaërober Bacillus des malignen Oedems Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. XVII, Heft 2.

Seit die phänomenalen bakteriologischen Entdeckungen allgemein bekannt geworden und die Antisepsis eingeführt ist, scheint auch das maligne Ödem, ebenso wie andere Erkrankungen, spärlicher sich zu zeigen als in früheren Zeiten. Hauptsächlich in jener Epoche, in welcher im Volke verschiedene abergläubische Gebräuche eingewurzelt waren, zu denen das Auflegen von unreinen Materialien auf Wunden und Geschwüre gehört, wodurch eine besondere Einwirkung, die Heilung hervorgerufen werden sollte, war das maligne Ödem keine ungewöhnliche Erscheinung.

Diese in der menschlichen Pathologie ziemlich seltene Erkrankung wurde mit verschiedenen Namen bezeichnet und wir führen besonders folgende Benennung an: Progressives gangränöses Emphysem, Septicémie gangraeneuse, Gangréne gazéuse (Chauveau und Arloing), akutes purulentes Ödem Pirrogoffs, Billroths jauchige Infiltration, brandige Phlegmone, Gangréne foudroyante (Maisonneuve).

Es wurde nun auf Grund positiver Experimente zweifellos sichergestellt, dass in dem grössten Teil der Fälle die Träger des Giftes besondere Bazillen sind, von deren Existenz und pathogenen Eigenschaften zuerst Pasteur (1) und Joubert, später Chamberland berichteten. Diese Autoren machten die Beobachtung, dass im Boden eine Mikrobe sich vorfindet, dessen Inokulation bei Tieren eine besondere Erkrankung hervorruft, welche durch eine heftige Entzündung der Muskulatur und subkutane Gasansammlung charakterisiert ist. Sie nannten nun diesen Mikroben Vibrion septique, und die Erkrankung, welche er hervorruft, Septicämie.

Die Züchtung des Bazillus gelang nur auf anaerobe Weise und war dieser der zuerst entdeckte anaerobe Bazillus.

Koch (2), welcher nach diesen Autoren mit dem Studium des septischen Vibrionen sich beschäftigte, konstatierte, dass bei manchen Tieren, und zwar dann, wenn die Autopsie gleich nach dem Tode vorgenommen wurde, die Bazillen hauptsächlich in dem subkutanen Gewebe sich finden, während sie im Blute und in den inneren Organen wegen Anwesenheit von Sauerstoff ziemlich selten sind. Es wurde deshalb die durch die französische Schule eingeführte Benennung »Septicämie« von Koch für ganz unpassend erklärt und an deren Stelle die Bezeichnung »malignes Ödem« vorgeschlagen, wodurch der ursprüngliche Name »Vibrion

septique« ganz ausser Gebrauch gekommen ist, und die Bezeichnung »Bazillus des malignen Ödems« allgemein angenommen wurde.

Gleichzeitig mit Koch veröffentlichte Gaffky (3) seine Arbeit über das maligne Ödem. Derselbe konstatierte durch seine interessanten Versuche hauptsächlich die Thatsache, dass im Blute und in den Organen gewaltsam erwürgter Meerschweinchen, welche 24 Stunden hindurch einer höheren Temperatur ausgesetzt worden waren, zahlreiche Bazillen des malignen Ödems sich finden. Es wird vielleicht die Meinung berechtigt sein, dass in solchen Fällen die erwähnten Mikroben durch den Darmtraktus in den toten Körper jener Meerschweinchen gelangen; wahrscheinlich aber verlassen jedoch diese Bazillen, welche in dem Darmtraktus sich finden, nach dem Tode ihren Aufenthaltsort und siedeln sich an der Oberfläche der Organe an. Jensen und Sand dagegen wiesen nach, dass die Bazillen, welche in Leichen von Tieren gefunden worden sind, die an Asphyxie zu Grunde gingen, von jenen des malignen Ödems sowohl durch ihre morphologischen als auch tinctoriellen und pathogenen Eigenschaften bedeutende Unterschiede aufweisen.

Diese ursprünglich nur experimentelle Erkrankung wurde später bei Haustieren, und zwar beim Pferde (Kitt, Jensen, Sand und Lustig) und später auch beim Menschen konstatiert.

Was nun diese Erkrankung beim Menschen betrifft, so muss erwähnt werden, dass nach Konstatierung der natürlichen Infektion bei Tieren sich gezeigt hat, dass manche von den Fällen, welche von den alten Chirurgen unter dem Namen »progressives gangränöses Emphysem« angeführt worden sind, nichts anderes waren als malignes Ödem.

Die ersten Fälle von malignem Ödem des Menschen beschrieben Brieger und Ehrlich (4). Es handelte sich um zwei an Typhus erkrankte Individuen, bei welchen aus therapeutischem Zwecke eine Injektion mit Moschustinktur ausgeführt wurde. Nach 3 Tagen trat der Exitus ein, und an der Stelle, wo die Applikation vorgenommen worden ist, wurde ein bedeutendes Ödem konstatiert. In der Ödemflüssigkeit fanden nun die Autoren Bazillen, welche sie nach ihren Kulturen und Pathogenität an Tieren für Bazillen des malignen Ödems erklärten. Es scheint, dass schwächende Momente (in diesem Falle Typhus) beim Menschen die Infektion mit malignem Ödem ermöglichen; wir glauben dies vorwiegend deshalb, weil eine Infektion bei gesunden Menschen noch nicht beobachtet worden ist.

Die Infektion nach Applikation von Moschustinktur führte v. Cott (5) zur Untersuchung von Moschusbeuteln, welche noch nicht verarbeitet worden und deren Oberfläche zur Hälfte von der Haut des Tieres bedeckt war. Diese Beutel wurden nun in Stücke zerschnitten und mit sterilisiertem Wasser infundiert. Die Infuse wurden 24 Stunden im Thermostat bei ge-

wöhnlicher Temperatur belassen, wonach dann mikroskopisch und experimentell in zwei von den drei untersuchten Beuteln Bazillen des malignen Ödems gefunden wurden. Die Impfung von Meerschweinchen mit Moschustinktur blieb erfolglos. Trotzdem ist es möglich, dass eine Verunreinigung der Tinktur durch Bazillen oder Sporen des malignen Ödems stattfindet, und zwar hauptsächlich deshalb, weil die Moschustinktur aus den Beuteln ohne Einwirkung von Wärme gewonnen wird, und zu ihrer Darstellung eine verhältnismässig geringe Menge von Alkohol angewendet zu werden pflegt.

Der Ort der Invasion muss nicht immer eine Wunde sein, wie es eine Publikation von Braatz (6) illustriert. Dieser Autor erwähnt einen Fall von malignem Ödem beim Menschen, welcher wegen Schwellung der Regio submaxillaris, die ohne irgend eine äussere Verletzung entstanden war, aus therapeutischen Gründen einen Löffel von Rattenexkrementen in Kamillenthee eingenommen hatte. In dem stinkenden durch eine Incision gewonnenen Eiter konstatierte Braatz die Bazillen des malignen Ödems. Er glaubt nun, dass die Infektion in der Mundhöhle ihren Ursprung genommen hatte, und konstatierte die Bazillen des malignen Ödems auch in den Rattenexkrementen.

In dem Falle, von welchem König (7) in seiner Chirurgie berichtet, hat erhöhte Temperatur zur schnellen Entwickelung der Krankheit beigetragen. Man hatte nämlich den Kranken, welcher an den Beinen von einem Wagen überfahren war, in der Zeit, bevor er ins Krankenhaus geschafft werden konnte, auf einen noch ziemlich warmen Backofen gelegt. Schon ungefähr 8 Stunden nach der Verletzung, als der Kranke ins Spital gebracht war, befand sich die Extremität in einem vorgeschrittenen Stadium der Fäulnis und das Blut aus der Wunde verbreitete einen ziemlich starken Gestank.

Diese Bazillen fand ferner Rosenbach (8) in zwei typischen Fällen der genannten Krankheit, in den gangränösen Teilen.

Der von Brunner (9) beobachtete Fall betraf ein 35jähriges Weib, welches vorher einigemal Abortus hervorgerufen hatte und zwar durch Einführung einer Sonde in den Uterus. Nach der letzten derartigen Operation jedoch wurde sie plötzlich von Erbrechen, Schmerzhaftigkeit der Leber und Ikterus befallen. Ausserdem zeigte sich in der Pektoralisgegend Ödem, welches auch auf die obere Extremität überging. Die betroffenen Partieen waren bläulich, bei Druck auf dieselben verspürte man Knistern. Bei der Incision floss eine blutigseröse Flüssigkeit heraus und es entströmten übelriechende Gase. Der Fall endete letal und bei der Autopsie wurde ein Emphysen nicht nur der Haut, sondern auch aller anderen Bauch- und Brustorgane konstatiert. Die Muskulatur der Schulter war erweicht,

braunrot, breiig, die Brachialvenen thrombosiert. Die Schleimhäute und die Leber enthielten zahlreiche Infarkte. In der Ödemflüssigkeit der Muskulatur, in den Lungenalveolen, den Leberkapillaren, in der Rinde der Nieren wurden massenhafte Bazillen des malignen Ödems gefunden. Die seröse Flüssigkeit aus der Muskulatur und dem Milzgewebe wurde Meerschweinchen subkutan eingeimpft und dieselben starben in 24—36 Stunden.

In diesem Falle nahm nach der Meinung des Autors die Infektion ihren Ursprung aus dem Uterus und entstand vielleicht dadurch, dass die Kranke durch Anwendung einer unreinen Sonde zur Ausführung des Abortus sich infiziert hat; vielleicht konnten die Keime des malignen Ödems auch auf eine andere Weise in die Wunde hineingelangen.

Hier ist auch der von Witte (10) untersuchte Fall von Pyosalpinx einzureihen, wo kulturell und experimentell Bazillen des malignen Ödems nachgewiesen wurden.

Die angeführten Fälle kommen vereinzelt vor. Am häufigsten kommt malignes Ödem besonders bei komplizierten Frakturen, bei verunreinigten, ausgedehnten Wunden, und auch nach Schusswunden vor.

So beschreibt Labit (11) einen Fall, wo nach einer komplizierten Fraktur, die infolge von Sturz vom Pferde entstanden war, wobei die Wunde mit Erde von der Reitbahn verunreinigt wurde, schon am dritten Tage malignes Ödem auftrat und am vierten Tage sich Tetanus hinzugesellte.

Es sind zwar einige derartige Fälle beobachtet worden, sie sind jedoch ziemlich spärlich, sodass wir es für keineswegs überflüssig halten, eines Falles Erwähnung zu thun, welchen wir im Jahre 1891 im Institut des Prof. Hlava gelegentlich untersucht haben. Es handelte sich um die Leiche eines 38jährigen Kutschers, welcher von der chirurgischen Klinik übergeben wurde mit der Diagnose: »Fractura radii dextri complicata. Fractura costae. Pneumonia traumatica dextra. Emphysema subcutaneum. Oedema malignum«. Bei der Autopsie wurde am Halse Emphysem konstatiert; die obere rechte Extremität geschwollen und von der Hand an bis zum unteren Drittel des Oberarms ins Grünliche verfärbt. An zahlreichen Stellen mit jauchiger Flüssigkeit gefüllte Blasen. Im unteren Drittel des Vorderams abnorme Beweglichkeit, an der Innenseite des Antibrachium eine 5 cm lange, 3 cm breite Wunde, aus welcher eine grünliche mit Bläschen gemische Flüssigkeit hervorquillt. In dem Unterhautzellgewebe Emphysem und hämorrhagisches Infiltrat. Auch über dem Brustkorbe Ödem und Emphysem. Durch bakteriologische Untersuchungen wurde in der Wunde, den Blasen, den Muskeln und der Milz untrüglich der Bazillus des maligenen Ödems in grosser Menge konstatiert und diese Diagnose auch kulturell sowie experimentell bestätigt.

Auch andere Verletzungen können zur Entstehung dieser Erkrankung Veranlassung geben. So beobachtete Hoegh (12) malignes Ödem bei einem 11jährigen Mädchen, welches sich mit einem Nagel an der unteren Extremität eine Verletzung zugezogen hatte.

Die Infektion kann jedoch auch auf dem Wege des Respirationstraktus vor sich gehen. So sucht vornehmlich Krannhals (13) den Nachweis zu liefern, dass die sogen. Hadernkrankheit durch Invasion des Bazillus des malignen Ödems auf dem Wege des Respirationstraktus bedingt sei. Krannhals selbst beobachtete 12 Fälle von Hadernkrankheit. Seine Behauptung, nach welcher die Hadernkrankheit mit dem malignen Ödem identifiziert wird, wie wenn der Bazillus des malignen Ödems der spezifische Erreger der Hadernkrankheit wäre, lässt sich unbedingt nicht halten, wiewohl man wiederum nicht leugnen kann, dass manche unter dem Namen Hadernkrankheiten beschriebene Formen nicht in den Rahmen der Milzbrandinfektion gehören. Wir stützen uns dabei auf einen Fall von Nékám (14), welcher Bazillen des malignen Ödems als Erreger einer sekundären Infektion nach einer croupösen Pneumonie nachgewiesen hat. Das Ödem entstand in diesem Falle in der linken Regio pectoralis, wobei Gangrän der linken Lunge und Destruktion eines Interkostalraumes gefunden wurde.

Es sei jedoch hier erwähnt, dass Paltauf (15) und Eppinger (16) der Ansicht von Krannhals, dass es sich um Bazillen des malignen Ödems bei der Hadernkrankheit handle, hart entgegentreten. Nach der Ansicht Paltaufs konnte bei den Kulturversuchen Krannhals' demselben der Nachweis von Anthraxbazillen entgangen sein, da er die Untersuchung an stark gefaulten Leichen vorgenommen hat. Paltauf konstatiert, was auch Bollinger bereits hervorgehoben hat, dass nämlich die eintretende und fortschreitende Fäulnis die Milzbrandbazillen in ihren Lebensverhältnissen wesentlich schädigt, und dass die Gewinnung der Reinkulturen, implizite der Nachweis derselben in solchen in Fäulnis vorgeschrittenen Fällen von notorischem Milzbrand sehr erschwert, vielleicht auch unmöglich gemacht werden kann. Paltauf schliesst dann, dass Krannhals für seine Behauptung, dass die Ödembazillen die Erreger der Hadernkrankheit seien, keinen Beweis erbracht hat; Krannhals könnte als Ergebnis seiner Untersuchungen nur sagen, dass er Milzbrandstäbchen nicht habe nachweisen können, aber nach seinen Untersuchungen zu behaupten, dass Milzbrandbazillen nicht da waren, oder dass die gefundenen Stäbchen die Bazillen des malignen Ödems seien, dazu hatte er kein Recht.

Eppinger ist derselben Ansicht und bemerkt, dass die Natur der Ödembazillen als die von Anaëroben es mehr als wahrscheinlich machen dürfte, dass erstens eine Infektion von Organen aus, die mit Luft

oder Oxygenium in Kontakt sich finden, kaum möglich sein dürfte, und dass zweitens, wie dies Impfresultate bei Tieren bestätigen, die durch lokale Infektion hervorgerufene Allgemeinerkrankung kaum auf bakteritischer Basis, vielmehr bei erwiesenem Mangel der Propagation des Ödembazillus im Körper, auf Intoxikation beruhe.

Die spezifische Infektion kann, wie es scheint, auch vom Darmtraktus aus entstehen, wie das der Fall von Giglio (17) illustriert. Giglio fand nämlich im Eiter eines periuterinen Abscesses neben dem Staphylococcus aureus kulturell und experimentell den Bazillus des malignen Ödems. Der Abscess befand sich ziemlich nahe am Rektum, und es ist wahrscheinlich, dass der »septische Vibrio« von dort eingedrungen ist. Der Eiter war grünlich, übelriechend.

Mit dem Virus des malignen Ödems können auch andere pathogene Mikroorganismen eindringen, so besonders der Bacillus pseudooedematis maligni (der schon erwähnte Fall von Bremer), der Rauschbrand- und Tetanusbazillus. Fälle letzterer Art führt Verneuil (18) und Labit an, dessen wir bereits Erwähnung gethan haben. Beide Krankheiten entwickeln sich gleichzeitig, aber ihre Symptome brechen in verschiedenen Zeiträumen hervor, welche eben von der verschiedenen Inkubation der angeführten Mikroben abhängen. Beide Affektionen haben scheinbar keinen gegenseitigen Einfluss auf einander. Verneuil erklärt bei der Schilderung seines Falles von malignem Ödem, welcher mit Tetanus vergesellschaftet war, warum wir beim experimentellen malignen Ödem selten auch die Symptome des Tetanus konstatieren, wiewohl in der Erde, welche wir zur Infektion benützt haben, das Virus beider sich findet. Man bemerkt nämlich gewöhnlich nur, dass die Impfung die eine oder die andere Erkrankung verursacht, vielleicht nach dem Überwiegen der eingebrachten Keime. Die Inkubation des Bazillus des malignen Ödems bei Versuchstieren ist viel kürzer als bei Tetanus. Sind also im Boden beide Sporen beisammen, entsteht deshalb kein Tetanus, weil das Tier an malignem Ödem eher stirbt, als die Inkubationsdauer des Tetanus endet. Beim Menschen ist jedoch die Inkubationsdauer für beide länger, das maligne Ödem führt bei demselben, was eben die Hauptsache ist, nicht so rasch zum Tode und der Mensch kann von demselben auch geheilt werden; Tetanus jedoch kann bei schon vorhandenem malignem Ödem zum Vorschein kommen.

Interessant ist die Beobachtung von Le Dantec (19), welcher Gelegenheit hatte, die mit Sumpferde bestrichenen Giftpfeile der Eingeborenen der Neu-Hebriden zu untersuchen. Die abgeschabte Erde von den älteren Pfeilen, Meerschweinchen subkutan appliziert, hatte den Tod der Tiere an Tetanus zur Folge; durch langdauernde Eintrocknung und durch die Ein-

wirkung des Sonnenlichtes waren die wenigen widerstandsfähigen Keime des malignen Ödems zu Grunde gegangen, die Tetanussporen aber dadurch nicht geschädigt. Die abgekratzte Erde von frischen Pfeilen tötete die Tiere binnen 12—15 Stunden durch die Pasteur'sche Septikämie.

Bedenken wir, dass die Keime des Bazillus des malignen Ödems in der Natur in sehr grossem Maſse verbreitet sind — der Bazillus des malignen Ödems ist ubiquitär und verursacht Fäulnisprozesse, welche ohne Gegenwart von Sauerstoff zu stande kommen — bedenken wir also, dass sie sich in lockerer Gartenerde, überhaupt in den oberen Schichten eines fetten, frisch gedüngten Bodens, in Sümpfen, Kehricht, in den Dejekten der Pflanzenfresser und dergl. finden, so müssen wir uns eigentlich wundern, dass diese Erkrankung beim Menschen so selten ausbricht. Die Ursache dieser Erscheinung beruht darauf, dass die antiseptische Behandlung der Wunden heutzutage auch den Laien obligat geworden ist und es scheint auch die Ansicht Bremers (l. c.) richtig zu sein, dass beim Menschen das maligne Ödem nur dann auftritt, wenn der Organismus desselben durch eine vorhergehende Erkrankung oder auf eine andere Weise derart geschwächt ist, dass er für die Infektion mit diesem Bazillus empfänglich wird. Wir müssen jedoch auch darauf hinweisen, dass aus einer kutanen Infektion oder aus einer frischen, blutenden Verletzung für gewöhnlich eine allgemeine Infektion nicht entsteht. Soll dieselbe zustandekommen, so ist eine subkutane oder submuköse Applikation des Giftes erforderlich, da der Erreger dieser Erkrankung zu den Anaerobionten gehört, welcher in den oberflächlichen Wunden nicht zur Entwickelung gelangt. Ebenso resultatlos ist die intravenöse Applikation des Virus, oder es müssten andere Bakterien zugleich mit den Keimen des Bacillus oedematis maligni eindringen, wenn eine Infektion durch diesen hervorgerufen werden soll, damit die fremdartigen Bakterien durch den Verbrauch des disponiblen Sauerstoffes künstlich eine sauerstofflose Atmosphäre erzeugen, in welcher dann der Bacillus oedematis maligni seine Wirkung zur Geltung bringen kann.

Deshalb halten wir in Übereinstimmung mit einigen Autoren dafür, dass es sich bei manchen Fällen von malignem Ödem um eine Mischinfektion (kommune Infection) handelt, wobei die Entwickelung des Bazillus des malignen Ödems durch das gleichzeitige Eindringen anderer Mikroorganismen ermöglicht zu werden pflegt.

Es ergibt sich das Gesagte aus den Resultaten der experimentellen Übertragung der reinkultivierten Ödembazillen. Nach subkutaner Applikation der letzteren entsteht nämlich ein ausgebreitetes, starkes, sanguinolentes Ödem des Unterhautzellgewebes und der darunter gelegenen Muskelschichten, welches aber keine Spur von jauchiger Beschaffenheit hat. Wohl

aber erhält man das Bild des progressiven brandigen Emphysems, wenn man nicht Reinkulturen, sondern Gartenerde oder sonst ein unreines Subtrat mit Ödembazillen als Impfmaterial verwendet; dann entwickelt sich ein echtes, brandiges Emphysem der Weichteile in der Umgebung der Applikationsstelle; natürlich sind in diesem Falle stets neben den Ödembazillen noch anderweitige Bazillen vorhanden.

Für diese Behauptung sprechen weiter die Experimente von Roger (20) und Penzo (21). Penzo vermischte Reinkulturen des Bazillus des malignen Ödems mit Kulturen des Bacillus prodigiosus oder Proteus vulgaris und konstatierte, dass dieses Gemenge auch in einer noch so kleinen Gabe wirksam ist. Fremdartige Mikroben also würden die Entwickelung der Bazillen des malignen Ödems in dem infizierten Körper favorisieren.

Diese Versuche jedoch werden durch die Arbeiten von Sanfelice (22) nicht bestätigt. Derselbe behauptet, dass zur Entwickelung eines richtigen Bildes des malignen Ödems favorisierende Mikroben nicht notwendig vorhanden sein müssen.

Es handelt sich also nach Sanfelice bei dem malignen Ödem um eine Infektion sui generis, ohne Mitwirkung anderer Mikroben.

Aus dem Gesagten geht daher hervor, dass Pasteurs und Kochs Bazillus die Ursache der in Rede gestellten Erkrankung ist, aber wie aus dem nachfolgenden ersichtlich sein wird, keineswegs die einzige Ursache.

Es existieren nämlich Bakterien, welche die gleichen oder ähnlichen Prozesse wie der klassische Bazillus des malignen Ödems hervorzurufen im stande sind.

Sternbergs Bacillus cadaveris hat eine ähnliche Wirkung; desgleichen der von Sanfelice, Flügge und Liborius (23) beschriebene Bacillus Pseudooedematis maligni, welcher identisch ist mit dem von Klein (24) beschriebenen aeroben Bazillus des malignen Ödems. Zu diesem tritt aus der letzten Zeit ein von Novy (25) entdeckter Mikrobe, der bei Meerschweinchen, denen Milchnuklein eingespritzt wurde, konstatiert wurde und vom Erfinder als Bacillus oedematis maligni II bezeichnet wird. Alle diese Mikroorganismen lassen chemische Produkte entstehen, welche durch ihren Einfluss auf den tierischen Körper ein mehr oder minder deutliches Ödem herbeiführen.

Es wird also für die menschliche Pathologie für die Zukunft von Interesse sein, jeden Fall des beim Menschen so seltenen malignen Ödems genau auf die Anwesenheit des wohlbekannten Bazillus des malignen Ödems und durch alle Kriterien auf die genaue Identifikation der eventuell vorhandenen Mikroorganismen zu prüfen.

---

18.

# Hämorrhagische Infektion.

Von

**Ivan Honl**, Prag.

---

## Litteratur.

1. Wierinźskij, Untersuchung des Blutes Skorbutkranker auf Mikroorganismen. Ref. im Centralbl. f. Bakteriol., Bd. X, 1891, S. 352.
2. Rosenell, Zur Ätiologie des Skorbuts (1892). Ref. im Centralbl. f. Bakteriol., Bd. XIII, 1893, S. 494.
3. Babes, Über einen die Gingivitis und Hämorrhagieen verursachenden Bazillus bei Skorbut. Deutsche med. Wochenschr. 1893, No. 43.
4. Kolb, Zur Ätiologie der idiopathischen Blutfleckenkrankheit (Morbus maculosus Werlhofii). Arbeiten a. d. Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. VII, S. 60.
5. Hlava, 1. Lehrbuch der pathologischen Anatomie und Bakteriologie. Prag, und nach mündlichen Mitteilungen.
   2. O zvláštní haemorrhagiché infekci. Sborník lékařský, Bd. I, 13, 1887.
   3. Další příspevek ku seznání „haemorrhagické infekce". Sborník lékařský, Bd. II, 14, 1889.
6. Moritz, Purpura fulminans. Centralbl. f. Bakteriol., Bd. VII, 1890, S. 676.
7. Demme, Zur Kenntnis der schweren Erytheme und der akuten multiplen Hautgangrän. Forschritte der Medicin, Bd. VI, 1888, No. 7.
8. Haushalter, Ref. im Centralbl. f. Bakteriol., Bd. IV, 1888, S. 46.
9. Babes, Über Bazilllen der hämorrhagischen Infektion des Menschen. Centralbl. f. Bakteriol., Bd. IX, 1891, No. 22—23.
10. Tizzoni und Giovanni, Bakteriologische und experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der hämorrhagischen Infektion. Zieglers Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgem. Pathol., Bd. VI, Heft 3.
11. Claisse, Note sur un cas de purpura à pneumocoque. Ref. im Centralbl. f. Bakteriol., Bd. X, 1891, S. 674.
12. Dungern, Ein Fall von hämorrhagischer Sepsis beim Neugeborenen. Centralbl. f. Bakteriol., Bd. XIV, 1893, S. 541.

13. Neumann, Weiterer Beitrag zur Kenntnis der hämorrhagischen Diathese Neugeborener. Archiv f. Kinderheilk., Bd. XIII.
14. Babes, Sur les associations bactériennes des bacilles de la tuberculose avec des microbes hémorrhagiques. Centralbl. f. Bakteriol., Bd. XV, 1894, S. 957.
15. Epstein. Beiträge zu den Impfkrankheiten. Ref. im Centralbl. f. Bakteriol., Bd. XV, 1894, S. 22.
16. Le Gendre et Claisse, Purpura et érythème papulonoueux au cours d'une amygdalite à streptocoques; discussion pathogénique. Centralbl. f. Bakteriol., Bd. XI, 1892, S. 806.

Die »hämorrhagische Infektion« ist wohl heute ein Kollektivbegriff für ätiologisch differente Erkrankungen. Man kann behaupten, dass in keiner Kategorie solch ein Chaos existiert, wie gerade in dieser, was grösstenteils dadurch verursacht ist, dass die Autoren nicht eine einheitliche Benennung respektiert haben, und zweitens, dass bei Untersuchung mancher hierher gehörenden Fälle die eventuell primäre Invasionsstelle übersehen wurde und so einige Fälle von sekundärer Sepsis als selbständige primäre Affektionen beschrieben wurden.

Wir wollen im folgenden eine selbständige Klassifizierung vorschlagen und dann nach derselben die aus der Litteratur bekannten Fälle erwähnen, wobei wir nur das hauptsächlichste anführen können, da die detaillierte Durchführung aller anscheinend hierher gehörenden Fälle den uns zur Verfügung gestellten Rahmen der »Ergebnisse« sehr überschreiten würde.

Will man überhaupt die Benennung: »Hämorrhagische Infektion« festhalten, so müsste man die hämorrhagischen Infektionen in primäre (selbständige) und sekundäre einteilen. Man könnte aber nach unserer Ansicht besser die hämorrhagische Infektion einfach »Purpura infektiosa« nennen und dieselbe in primäre und sekundäre zerteilen.

Zu den primären hämorrhagischen Infektionen wären zu zählen:

*I. Purpura infectiosa primaria.*

1. Scorbut (Purpura scorbutica),
2. Morbus maculosus Werlhofii (Purpura Werlhofica),
3. Purpura variolosa,
4. Purpura scarlatinosa,
5. Purpura morbillosa,
6. Purpura anthracosa,
7. Erythema malignum (Purpura erythematosa),
8. Peliosis rheumatica Schönleinii (Purpura rheumatica),
9. Purpura septica, welche eine Kategorie von hämorrhagischer genuiner Sepsis enthält (Hämophilia etc.), bedingt durch gewöhnliche »septische« Mikroorganismen.

Zu den sekundären hämorrhagischen Infektionen wären dann zu zählen:

*II. Purpura infectiosa secundaria.*

1. Die sekundäre hämorrhagische Streptokokkensepsis, wie sie bei Variola, Scarlatina, Morbilli, Typhus abdominalis, Anthrax, Typhus exanthematicus etc. zustande kommt.
2. Die sekundäre hämorrhagische Sepsis nach den verschiedensten Erkrankungen infektiöser Natur, verursacht durch andere (manchmal auch seltener sich vorfindende) Bakterien.

Im Gegensatze zu dieser Purpura infectiosa stünde dann die Purpura non infectiosa, welche ein Sammelbegriff wäre für

Purpura toxica (Kairin, Antipyrin etc.),
» marantica (Cachecticorum),
» cardiaca,
» traumatica,
» anaemica (auch bei Anchylostomiasis) und
» leukaemica.

Allerdings bleibt bei dieser Einteilung der Name: primäre hämorrhagische Infektion ein zusammenfassender, für ätiologisch differente Erkrankungen, während der Begriff: sekundäre hämorrhagische Infektion hauptsächlich dem Gebiete der konkomittierenden oder nachfolgenden septischen (d. i. zu meist Streptokokkensepsis) Infektion entspricht.

Nach unserer Meinung könnte dann eine ererbte hämorrhagische Diathese uns erklären, warum in den Fällen der Purpura infectiosa primaria, in welchen kein spezifischer Mikroorganismus bisher gefunden wurde, die Streptokokkeninvasion, der ja an der hämorrhagischen Infection das Hauptkontingent zukommt, zu Blutungen kommt, während die erworbene hämorrhagische Diathese uns erklären könnte, warum zum Beispiel die gewöhnlichen pyogenen Mikroorganismen (Strepto- und Staphylokokken) in manchen Fällen von sekundärer Sepsis zu Blutungen Anlass geben, wenn dieselben ein anderermal doch nur eine gewöhnliche, nicht hämorrhagische Sepsis verursachen. Wir supponieren dabei, dass diese erworbene hämorrhagische Diathese durch eine infektiöse Erkrankung oder Überstehen derselben dem geschwächten Organismus unbekannter Weise beigegeben wird.

## I. Pupura infectiosa primaria.

*Scorbut — (Purpura scorbutica).* Diese eigenartige Infektion ist vielleicht durch einen spezifischen Mikroben verursacht. Die Anwesenheit von Mikroorganismen im Blute Skorbutkranker haben:

a) durch direkte mikroskopische Untersuchung des Blutes konstatiert: Kamen,

b) durch Aussaat auf Nährböden: Uskow (Aussaat auf Fleischpeptongelatine),

c) durch Infektion von Tieren mit dem Blute: Murri, Canta, Pari und Petrone.

Demgegenüber haben sich mit der Ätiologie des Skorbuts mehrere Forscher beschäftigt, die, obgleich sie alle drei Methoden angewandt haben, doch ein negatives Resultat erzielten. So z. B. Wierinzskij (1), der weder im tingierten, noch im frischen, noch in mit fixierenden Reagentien behandelndem Blute jemals weder Bakterien, noch irgendwelche andere Mikroorganismen vorgefunden hat. Verf. erklärt es für wahrscheinlich, dass man es beim Skorbut mit einer Vergiftung des Körpers durch einen Stoff zu thun hat, welcher, in dem Darm als Produkt der Darmbakterien gebildet, nicht in entsprechender Menge aus dem Organismus entfernt wird und sich daher im Blute anhäuft.

Zu anderen Resultaten gelangte Rosenell (2). Er untersuchte in einem schweren Falle von Skorbut bei einem 10 jährigen Mädchen post mortem die Milz und Niere und konnte ein Stäbchen konstatieren, welches dem Tuberkelbazillus im allgemeinen ähnlich, aber mit einem hellen Hofe umgeben war. Die Kulturen, Kaninchen subkutan injiziert, blieben ohne pathogenen Einfluss, wie Rosenell meint, weil diese Kulturen nur in den späten Generationen verwendet worden waren (15.—20. Generation) und deshalb möglicherweise von ihrer Giftigkeit eingebüsst hatten. Auf Grund des Sektionsprotokolls jedoch liesse sich streiten, ob das Krankheitsbild als richtiger Skorbut aufzufassen sei.

Erst die einwandsfreien Untersuchungen von Babes (3) können als mafsgebend in der bis jetzt dunklen Ätiologie des Skorbuts betrachtet werden. Es verschaffte eine Skorbutepidemie in einem Regimente dem Autor viel Gelegenheit zu bakteriologisch-histologischen Untersuchungen. Als Ausgangsmaterial bediente sich Babes des Blutes der Kranken; ausserdem wurden bei Zweien Gewebstückchen vom Zahnfleischrande excidiert. In den gehärteten und verschieden gefärbten Präparaten des Zahnfleischgewebes von Sorbutkranken konstatierte Babes neben histologischen Veränderungen unter verschiedenen Bakterien Streptokokken und daneben krumme, oft wellig gebogene, lange, feine Bazillen. Diese färben sich mit Methylenblau von Löffler und erstrecken sich nicht nur in die tieferen Gewebsteile, sondern auch in die oberflächliche Schicht, lassen aber in der letzteren einen körnigen Zerfall erkennen. Bei Verimpfung der verriebenen Gewebsstückchen in die Blutbahn 2 Kaninchen erfolgt Tod nach 6 oder 8 Tagen. Bei einem fanden sich kleine Blutmengen im Unter-

hautgewebe und den serösen Häuten, bei dem anderen ausserdem Ecchymosen in der Muskulatur, in der Leber und dem Darme. Bei der Untersuchung auf Bakterien in den Organen der Kaninchen fand man Bakterien in den Lungenkapillaren, Lungenalveolen, in der Milz und in den Blutaustritten in der Leber. Jene Bazillen, die Babes »Zahnfleischbazillen« nennt, wachsen auf künstlichem Nährboden sehr spärlich. Nach Injektion von Kulturen dieser Bazillen in Dosen von 5 bis 10 Gramm gingen Kaninchen und Meerschweinchen zum Teil nach 6—10 Tagen zu Grunde. Bei diesen, wie bei anderen in gleicher Weise infizierten Tieren, welche 5—7 Tage nach der Injektion getötet wurden, fanden sich punktförmige Hämorrhagieen im subkutanen Gewebe und auf den serösen Häuten.

Babes sieht in dem »Zahnfleischbazillus« den Erreger des Skorbuts. Er nimmt an, dass der Bazillus eine Nekrose am Zahnfleischrande erzeugt und durch Giftwirkung eine Proliferation der fixen Bindegewebszellen und der Gefässwände anregt. Er vermutet ferner, dass der Bazillus, welcher, wie es scheint, auch von Möller gefunden, aber nicht bisher kultiviert wurde, ein häufiger Bewohner der Mundhöhle ist, zur Entfaltung seiner pathogenen Wirkung eine Herabsetzung der Widerstandskraft des Organismus bezw. bei Veränderung der Organsäfte günstige Bedingungen findet. Auf diese Weise würde sich erklären, dass der Skorbut vorzugsweise Personen heimsucht, welche durch Strapazen geschwächt oder längere Zeit hindurch in einseitiger Weise ernährt worden sind. Allerdings hat Babes durch Auffindung dieser eigentümlichen Bazillen die Vorstellung erweckt, dass auch der Skorbut durch das Eindringen eines Mikroben verursacht wird.

*Purpura Werlhofica.* Die in diese Kategorie einzureihenden Fälle hat im Jahre 1745 Werlhof abgetrennt. Die Ätiologie dieser Affektion hat bis jetzt wenige Forscher beschäftigt. Auf Grund der Untersuchungen von Kolb (4) können wir behaupten, dass dieselbe von einem spezifischen Mikroben verursacht wird.

Kolb untersuchte 5 Fälle der genannten Krankheit, von welchen 3 tödlich endigten. Im venösen Blute der Lebenden waren keine Bakterien zu finden. In den Organen aber von 3—4 Stunden nach dem Tode obduzierten Verstorbenen wurden durch Färbung (Methode von Kühne, Gram-Weigert) Kultur und Tierversuch Bazillen gefunden, hauptsächlich in der Milz, teilweise in Blut- und Lymphbahnen, teilweise in den Interstitien der hämorrhagischen Drüsen. Es sind plumpe Stäbchen mit abgerundeten Enden, meist in Form von Diplobazillen, manchmal in Scheinfäden. Tierversuche machte Verfasser im ganzen 405. Bei den empfänglichen Tieren erfolgte Blutaustritt in die verschiedensten Organe. Ein Tropfen Bazillenkultur tötet Mäuse nach 2—3 Tagen; im Blute und in den Organen,

besonders in der Milz und Leber, selten in den Lungen werden die Bazillen in grosser Menge gefunden. Kaninchen und Hunde erkranken mit charakteristischen Blutaustritten und erliegen der Infektion. Auch Injektionen von Kulturen, welche sterilisiert oder filtriert waren, töten die Tiere unter den gleichen pathologisch-anatomischen Erscheinungen wie keimhaltige.

*Purpura variolosa* nennen wir jene Erkrankung, wo durch den spezifischen Mikroorganismus der Variola ausgedehnte Hämorrhagieen (punktförmige und lentikuläre) in der Haut und inneren Organen hervorgerufen werden können.

Hlava (5), der seit vielen Jahren reichliche Gelegenheit gehabt hatte, Fälle von Variola, die in Epidemieen oder spontan vorgekommen sind, intra vitam und post mortem kennen zu lernen und verschiedenartig zu untersuchen, statuiert folgende Typen der Variolaerkrankungen:

1. Purpura variolosa, ungemein rasch verlaufende hämorrhagische Infektion, binnen 3 × 24 Stunden tödlich verlaufende, oft bei subnormaler Temperatur, bei der makroskopisch keine oder nur undeutliche Kennzeichen der Variola vorhanden sind, ausser Lokalisation der Hämorrhagieen an den Stellen der gewöhnlichen Blattereruption; Hämorrhagieen auch in den inneren Organen. Mikroskopisch findet man aber in der Haut das Stadium der Pockenkörperbildung oder Beginn der Pustelbildung (Stadium präpustulationis). Die Milz ist nicht bedeutend vergrössert. — Hierher gehört nach unserer Ansicht auch der Fall von Purpura fulminans von Moritz (6) beschrieben.

2. Variola vera gewöhnlichen Verlaufes ohne Hämorrhagieen. Diese Fälle heilen zumeist, besonders bei Erwachsenen oder enden durch sekundäre Streptokokkensepsis, nicht hämorrhagischer Form.

3. Sepsis hämorrhagia in Variola stadii präpustulationis: Purpura infectiosa secundaria variolosa septica praecox. Diese Form charakterisiert sich dadurch, dass die Haut bedeckt ist mit bläulichen Knötchen (Chagrinhaut), zwischen welchen sich streifen-, punkt- und linsenförmige Hämorrhagieen hinziehen, sodass der ganze Körper ein schwärzlichrotes Aussehen hat. Diese Form wird gewöhnlich aber nicht mit Recht von den Klinikern Purpura variolosa (Curschmann) genannt. Da aber in solchen Fällen constant in Schnitten und in Kulturen von Hlava Streptokokken nachgewiesen sind, so handelt es sich wohl um sekundäre oder besser gesagt konkomittierende Sepsis. Tod erfolgt wohl immer. Milz vergrössert, aber hart.

4. Sepsis hämorrhagica in variola stadii pustulationis seu variola hämorrhagica, nach unserer Einteilung Purpura infectiosa secundaria septica variolosa tarda. Hier handelte es sich um spät auf-

tretende Sepsis (zumeist durch Streptokokken verursacht), welche erst bei ausgebildeten Pusteln zu stande kommt. Diese äussert sich in punktförmigen Hämorrhagieen der Haut; es entstehen aber auch Blutungen in die Pusteln. In den inneren Organen, die parenchymatös entartet sind, ebenfalls Hämorrhagien, die Milz gross und weich. Fast konstant pseudomembranöser Prozess des Pharynx und Larynx. Es entsprächen somit nach Hlava dem Begriffe: »schwarze Blattern« dreierlei Formen, respektive ein dreierleiartiger Verlauf der Blattern.

Wir haben es deshalb für notwendig gehalten, diese Einteilung der Blattern Hlavas hervorzuheben, weil aus derselben klar ersichtlich ist, dass die Purpura variolosa einmal zu den primären hämorrhagischen Infektionen zu rechnen ist, bei welcher sie zu stande gekommen ist durch das spezifische Blatternagens, zweitens aber zu der sekundären hämorrhagischen Infektion, welche hauptsächlich durch Streptokokkeninvasion bedingt ist.

*Purpura scarlatinosa* ist fast immer durch die Produkte der Streptokokken bedingt, die von manchen Autoren als eigentliche Erreger des Krankheitsprozesses angesehen werden. Es wäre damit die hämorrhagische Infektion in diesem Falle durch das eigentliche Agens hervorgerufen.

Ob es sich bei *Purpura morbiiosa* in allen Fällen um Hämorrhagieen handelt, die durch ein spezifisches Agens hervorgerufen werden oder ob auch in manchen Fällen dieselben durch eine Streptokokkeninvasion oder durch eine Mischinfektion zu stande kommen, ist bis zur Zeit noch nicht erklärt.

*Purpura anthracosa.* Da es sich bei Anthrax nach unseren Erfahrungen gewöhnlich um eine Mischinfektion handelt, die durch den Bazillus anthracis, Streptokokken, Staphylokokken etc. bedingt ist, so ist es schwer zu unterscheiden, ob die Hämorrhagieen durch den eigentlichen Erreger oder durch die in ihrer Virulenz verstärkten pyogenen Kokken oder eventuell durch einen Mikroorganismus, der gelegentlich mit dem Anthraxbazillus zufällig den Organismus invadiert, hervorgebracht wird, oder ob diese Hämorrhagieen durch die gemeinsame Wirkung aller eingedrungenen Mikroorganismen zu stande kommen.

Nach unserer Ansicht kann aber diese Pupura zu den primären gerechnet werden, da die Invasion verschiedener Bakterien gewöhnlich auf einmal geschieht und nicht vielleicht so dass zuerst die Anthraxbazillen und dann erst später die anderen Mikroorganismen eindringen würden.[1])

[1]) Anm. des Herausgebers. Die Purpura anthracosa kann zweifellos zu den primären gerechnet werden, da bei reiner Milzbrandinfektion sowohl bei Menschen, wie bei Tieren Blutungen in den verschiedensten Organen auftreten können. Lubarsch.

*Purpura erythematosa.* Die hämorrhagischen Formen von Erythema sind ätiologisch noch nicht bekannt und es wird sich vielleicht, wenn das veranlassende Moment gefunden ist, herausstellen, dass sie nicht als selbständige Kategorieen aufzufassen sind, sondern vielleicht in jene der hämorrhagischen Sepsis oder der Purpura rheumatica gehören. Demme (7) hat der Ätologie der Krankheit Aufmerksamkeit geschenkt und 5 Fälle (3 Knaben und 2 Mädchen im Alter von 3—11 Jahren) beschrieben. Dadurch, dass sich unter diesen Fällen 3 Geschwister befanden erhielt man den Eindruck einer Übertragung des Prozesses. Das Symptomenbild dieser Fälle stimmt vollständig mit demjenigen einer schweren akuten Infektionskrankheit, wobei das Erythem als selbständige Affektion das Wesen der Erkrankung ausmacht. Das successive Befallenwerden der Kinder von derselben legt die Annahme eines kontagiösen Charakters des Krankheitsprozesses sehr nahe. Die multiple Hautgangrän nahm ihren Ausgang von bereits pathologisch veränderten Hautbezirken, so insbesondere von der zu Pusteln abgehobenen Epidermisdecke der Erythembeulen. Da Uffelmann einen Zusammenhang zwischen dem Erythema nodosum und einer meist hereditären Tuberkulose annimmt, hebt Demme hervor, dass die 3 Geschwister von Seite des Vaters tuberkulös belastet waren, während die beiden anderen keinerlei Anzeichen einer tuberkulösen Erkrankung darboten. Die bakteriologische Untersuchung wurde aus den Flüssigkeiten der Erythembeulen, aus den blasenförmigen Erhebungen und Pusteln, den kutanen Blutextravasaten, sowie vom Blute aus einer Fingerspitze entnommen. Das gewonnene Material wurde zur Anlegung von Platten auf Agar und Gelatine verwendet. Nur die Übertragungen der den blasigen Erhebungen der Erythembeulen, sowie der unter den gangränösen Plaques befindlichen Hautschichten entnommenen Gewebsflüssigkeit waren von Erfolg begleitet. Es wurden dann rein gezüchtet ein dem Staphylococcus aureus ähnlicher Kokkus und weiter ein zierliches kurzes Stäbchen. Die experimentellen Übertragungen der Reinkultur ergaben bezüglich des Kokkus ein negatives, bezüglich der Stäbchen bei Meerschweinchen 3mal unter 8 Impfungen positives Verhalten. Es gelang durch Einreibungen der Stäbchenreinkulturen in die skarifizierte Bauchhaut und durch intrakutane Injektionen derselben beulenartige Hauteffloreszenzen mit nachfolgendem gangränösem Zerfall derselben zu erhalten. Aus dem Gewebssaft der Beulen erhielt man Reinkulturen desselben Bazillus.

Haushalter (7) hat von 2 typischen Fällen von multiplem Erythem von den Effloreszenzen bakteriologische Untersuchungen vorgenommen; in beiden Fällen wuchsen auf der Agaroberfläche weisse, kleine Kokken, meist zu zwei oder zu Ketten aneinandergelagert. Der gefundene Mikroorganismus war kein gewöhnlicher Eiterkokkus, verursachte aber keine dem Erythema ähnliche Erscheinung.

Somit ist die Frage nicht gelöst, ob manche Fälle von Erythema nicht zu den septischen Prozessen gerechnet werden müssen.

Noch dunkler als die erwähnten Prozesse ist die Purpura rheumatica — Peliosis rheumatica Schönleinii.

Purpura septica. Was nun die Fälle betrifft, die in der Litteratur unter dem Namen Purpura hämorrhagica acuta oder acutissima furibunda angeführt sind, so ist es schwer bei den zumeist fehlenden bakteriologischen Untersuchungen diese zu präzisieren. Zumeist handelte es sich — und diese Fälle sind mit Recht in diese Kategorie zu zählen — um primäre Streptokokkensepsis; in anderen Fällen, welche als primäre Purpura beschrieben worden sind, hatte man übersehen, dass es sich eigentlich um eine sekundäre septische Infektion handelt, in weiteren Fällen war es vielleicht Purpura variolosa oder scarlatinosa. Es sind jedoch einige Fälle näher untersucht [Ceci, Bordoni-Uffreduzzi, Hlava, Babes (9)] und in diesen fanden sich spezifische Bakterien, in anderen Fällen z. B. Purpura nervosa und anderen fehlen noch nähere Angaben.

Hierher könnte man vielleicht auch die von Landouzy et Gomot beschriebene Erkrankung zählen, welche dieselben als Typhus angeiohématique bezeichneten. Sie wird präzisiert durch Hämorrhagien in allen Organen auf der gesamten Hautdecke, mit Temperaturen von 40° C., Albuminurie, Ikterus. Später können Gangränen dazukommen. Dieselbe endet immer letal.

Weiter gehört in diese Kategorie vielleicht die Hämophilia neonatorum, welche nichts anderes vorstellt, als eine manchmal vielleicht kryptogene Sepsis, die aber in den meisten Fällen von der Nabelwunde oder dem Darmtraktus abzuleiten ist. Bei ihr wurde von Klebs ein »Monas hämorrhagicum« beschrieben und auch andere Autoren haben bei ihr Mikroben gefunden; sie scheint aber am häufigsten eine Staphylokokkensepsis zu sein.

Auch sollen hier die Untersuchungen von Tizzoni und Giovanni (10) erwähnt werden. Die Beobachtungen der Autoren bezogen sich auf drei Kinder einer Familie, welche an einer Form von Impetigo contagiosa erkrankt waren. Im Blute und in den Hautpusteln fand man neben den Staphylococcus pyogenes aureus noch einen kleinen Bazillus, der in der Leber und im Blute allein vorhanden war. Derselbe ruft experimentell hämorrhagische Flecken in der Haut, Muskulatur und auch in den inneren Organen hervor.

Aus dem Erwähnten geht hervor, dass die Purpura infectiosa septica primaria ätiologisch keine Einheit ist und es ist wohl anzunehmen, dass in manchen Fällen spezifische hämorrhagiogene Mikroorganismen die Ursache der Erkrankung sein können, dass aber in der Mehrzahl der Fälle

diese Hämorrhagieen auf die Produkte der gewöhnlichen pyogenen Mikroorganismen zurückzuführen sind. Warum aber diese gewöhnlichen pyogenen Erreger manchmal Hämorrhagieen verursachen, ist schwer zu erklären. Hängt das vielleicht von ihrer zufälligen starken Virulenz ab, oder ist das ein Resultat einer starken Vermehrung derselben?

## II. Pupura infectiosa secundaria

umfasst, wie im Anfange angegeben ist, die sogenannten hämorrhagischen Formen der Infektionskrankheiten, die zumeist als Nachinfektion verursacht werden durch Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Pseudodiphtheriebazillen, Bacillus pyocyaneus und andere. Hier handelt es sich um ein Eindringen dieser Mikroorganismen vom Pharynx, Nasenhöhle, Lungen, Digestionstractus in den durch das primäre Agens der hervorgerufenen Affektion geschwächten Körper.

Wir möchten auch den Fall von Claisse (11) hier einreihen, der eine frische Endocarditis mit Nephritis und Purpura betrifft, wenn wir nicht eine Purpura cardiaca infectiosa primaria unterscheiden wollen. Es wurde in diesem Falle der Pneumokokkus in Purpuraflecken, in der Niere, in den oberflächlichen Schichten der endocarditischen Auflagerungen und in der Milz festgestellt.

So auch den Fall von hämorrhagischer Sepsis bei Neugeborenen, beschrieben von Dungern (12), hervorgerufen durch den Pneumobazillus.

Weiter möchten wir erwähnen, dass bei hämorrhagischer Diathese bei congenitaler Lues Neumann (13) aus der Milz, Leber, Darminhalt, Peritoneal- und Pleuraflüssigkeit den Staphylococcus aureus und den pyocyaneus kultiviert hat. Wahrscheinlich stammen dieselben aus den grossen luetischen Geschwüren der Mutter und sind durch den Kreislauf dieser in den Fötus gelangt.

Auch bei Tuberkulose kommt es zu Hämorrhagieen, welche Babes (14) auf bakterielle Association zurückführt. Im Anschluss an seine Mitteilungen auf den Tuberkulosekongressen vom Jahre 1889 und 1893 über gewisse hämorrhagische Formen der Tuberkulose, veröffentlicht Babes drei weitere in das Gebiet einschlägige Fälle. In einem Falle spricht Babes einen gefundenen grossen Streptokokkus als Erreger der hämorrhagischen Allgemeininfektion an; im zweiten Falle konstatierte er zwei verschiedene Bazillenarten, da aber die Kulturen steril blieben und somit Tierversuche nicht vorgenommen werden konnten, legt er den gefundenen Mikroben keine grosse Wichtigkeit bei; im dritten Falle konstatierte Babes Bazillen, welche dem Diphtheriebazillus ähnlich waren, ferner typhusähnliche Bazillen, weiter eine besondere Art feinerer Bazillen und endlich Strepto- und Staphylo-

kokken. Den Typhusbazillen ähnlichen Mikroben spricht er die Fähigkeit zu, die Hämorrhagie hervorgerufen zu haben.

Ferner sei hier erwähnt die hämorrhagische Diathese nach Vaccination (Erythema vaccinosum), welche Erscheinung von Epstein (15) beschrieben wurde. Untersuchungen von diesem Erythem, welches wir »Purpura vaccinica« benennen möchten, wurden nicht vorgenommen.

Es wird für die Zukunft von grosser Wichtigkeit sein, jeden Fall von Purpura gründlichst zu untersuchen und besonders bei den kryptogenen Fällen sorgfältig nach der möglichen primären Invasionsstelle zu forschen. Es sei noch weiter darauf aufmerksam gemacht, dass die Hämorrhagieen in manchen Fällen nicht durch die Mikroorganismen selbst, sondern durch deren lösliche Produkte erzeugt werden können. Dies illustriert ein Fall von Mandelentzündung, welchen Le Gendre und Claisse (16) beobachteten, in dessen Verlauf sich Purpura und knotiges Erythem in einem Zeitraum von etwa 3 Wochen einstellten. In dem Exsudate der Tonsillen wurden Streptokokken gefunden. Impfungen von Blut, das aus Purpuraflecken entnommen war, ergaben ein negatives Resultat.

---

Was nun das Entstehen der Hämorrhagie betrifft, so ist sowohl bei der primären als auch sekundären Purpura infectiosa anzunehmen einmal eine Läsion des Endothelrohres (Degeneration der Endothelzellen) durch Wirkung der Toxine oder grössere Durchlässigkeit der Gefässwände bei vielleicht höherem Drucke (?).

---

## 19.

# Cholera.

Von

**W^m. P. Dunbar,** Hamburg.

---

## Litteratur.

1. Abel, Centralbl. f Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XV, No. 7.
2. Abel, Ebenda, Bd. XIV, S. 184.
3. Arens, Münchener med. Wochenschr. 1893, No. 190.
4. Aufrecht, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XV, No 12.
5. Babes, Virchows Archiv, Bd. IC, S. 148.
6. Banti, Lo sperimentale 1887, Luglio.
7. Baumgartens Jahresberichte.
8. Berckholz, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. V.
9. Biernacki, Deutsche med. Wochenschr. 1892, S. 957.
10. Blachstein, Annales de l'institut Pasteur 1893, S. 689.
11. Böhm, Die kranke Darmschleimhaut in der asiatischen Cholera. Berlin 1838.
12. Bonhoff, Archiv f. Hygiene, XIX, S 248.
13. Bordoni-Uffreduzzi und Abba, Hygien. Rundschau 1894, S. 481.
14. Brieger, Deutsche med. Wochenschr. 1887, No. 15 u. 22.
15. Brieger, Berliner klin. Wochenschr. 1887, No 27 u. 44.
16. Brieger. Virchows Archiv. Bd CX, 1887,
17. Brieger und Cohn, Zeitschr. f Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. XV, S 10.
18. Brieger, Kitasato und Wassermann, Zeitschr. f. Hygiene u. Infektionskrankheiten, Bd. XII, 1892, Heft 2.
19. Brittan und Swayne, Hirschs Handbuch der hist.-geogr. Pathologie, 2. Bearb. Stuttgart 1881, I.
20. Brix, Hygien. Rundschau 1894, No. 20.
21. Buchner und Emmerich, Münchener med. Wochenschr. 1885, No. 44.
22. Buchner, Münchener med. Wochenschr. 1887, No. 25.
23. Buchner, Archiv f. Hygiene 1885, S 361.
24. Buchner, Deutsche Vierteljahresschr. f. öffentl. Gesundheitspfl., Bd. XXV, Heft 3.
25. Bujwid, Zeitschr. f Hygiene u Infektionskrankheiten, II, 1887. S. 52.

26. Bujwid, Centralbl. f. Bakteriologie u. Paratitenk., XII, 1892, No. 17.
27. Bujwid, Ebenda, 1893.
28. Canestrini et Morpurgo, Estr. dagli Atti del R. Istituto veneto di Scienze lettere et arti, T. IV, No. 6.
29. Canon, Lazarus und Pielicke, Berliner klin. Wochenschr. 1892, No. 48.
30. Cantani, Tagebl. der 59. Versamml. d. Naturforscher u. Ärzte. Berlin 1886, S. 380.
31. Cantani, Deutsche med Wochenschr. 1886, No. 45.
32. Celli und Santori, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. XV, S. 789.
33. Celli, Annali del Instituto d'igiene sperimentale del universita di Roma, Bd. II, 1889, No. 2, S. 6 ff.
34. Charcelley, Schmidts Jahrbuch, IV 1856.
35. Claussen, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., XVI, S 325.
36. Ali Cohen, Fortschr. der Medicin 1887, No. 17, und 1888, No. 6.
37. Crocq, Virchow-Hirschs Jahrbuch, II, 1866.
38. Cuprianow, Archiv f. Hygiene, Bd. XIX, S. 282.
39. Cunningham, Scientific Memoirs by the medical officers of the army of india, Part I Calcutta 1885.
40. Cunningham, Ebenda. Calcutta 1886.
41. Cunningham, Archiv f. Hygiene, XII, Heft 2.
42. Cunningham, Ebenda, IX, Heft 4
43. Cunningham, Scientific Memoirs by medical officers of the army of india. Calcutta 1890.
44. Dahmen, Centralbl f. Bakteriologie u. Parasitenk., XII, No. 18,
45 Davaine, Hirschs Handbuch der hist.-geogr. Pathologie. 2. Bearb. Stuttgart 1881, I.
46. Deneke, Deutsche med. Wochenschr. 1885, No. 3.
47. Deyke, Deutsche med. Wochenschr. 1893, No. 37.
48. Diatroptoff, Deutsche med. Wochenschr. 1894, S. 691.
49. Dönitz, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. I, S. 405.
50. Dornblüth, Deutsche med. Wochenschr. 1893, No. 19
51. Dowdeswell, G. F., Annales de micrographie, Vol. II, 1890, No. 8.
52 Doyen, Progrès méd. 1885, No. 27.
53. Doyen, Archives de physiologie norm. et pathol., VI, 1885.
54. Dunbar, Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. X.
55. Dunbar, Ebenda, Bd. IX.
56. Dunham, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. II, S. 337.
57. Dunham, Medical Record 1892, S. 414 u. 415.
58. Elsner, M., Hygien. Rundschau (IV. Jahrgang) No. 7.
59. Emmerich, Archiv f Hygiene 1885, S. 291.
60. Emmerich und Tsuboi, Münchener med. Wochenschr. 1893, No. 25/26.
61. van Ermengem, E., Recherches sur le microbe du cholera asiatica. Paris 1885.
62. van Ermengem, E., Deutsche med. Wochenschr. 1885, No. 29.
63. van Ermengem, E, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XV, S. 969.
64. van Ermengem, E., Semaine médicale 1893, No. 34.
65. Escherich, Centralbl. f. Bakteriologie u Parasitenk., XV, No. 12.
66. Ferran, Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. IX, 1885, 3 u. 4.
67. Finkler, Tagebl. d. 58. Versamml. d. Naturforscher u. Ärzte. Strassburg, S. 438.
68. Finkler und Prior, Ergänzungsheft zum Centralbl. f. allgem. Gesundheitspfl., Bd. I, 1885.
69. Fischer, B., Deutsche med. Wochenschr. 1893, No. 23—26.

70. Flügge, Verbreitungsweise u. Abwehr der Cholera. Leipzig 1893, Veit u. Co.
71. Fokker, Deutsche med. Wochenschr. 1892, No. 50.
72. Fokker, Ebenda 1893, S. 162.
73. Forster, Mededeelingen der köninklijke Akad. v. Wetenschapen, afdeeling Naturkunde 3, Reeks III, p. 22.
74. Fränkel, E., Deutsche med. Wochenschr. 1892, No. 46.
75. Fränkel, C., Hygien. Rundschau 1894, No. 17.
76. Fränkel, C., Ebenda 1892, No. 22, S. 965.
77. Fränkel, C., Deutsche med. Wochenschr. 1892, S. 925.
78. Fränkel, C., Hygien. Rundschau 1894, S. 577.
79. Freymuth und Lickfett, Deutsche med. Wochenschr. 1893, S. 456.
80. Friedrich, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte Bd. VIII, S. 87.
81. Friedrich, Ebenda, Bd. VIII, S. 465 ff.
82. Gabritschewsky und Maljutin. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XIII S. 780.
83. Gaffky, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. III.
84. Gaffky, Ebenda Bd. II.
85. Gaffky, Ebenda, Bd. X, Heft I.
86. Gamaleïa, Annales de l'institut Pasteur 1888, No. 9 u. 10, und 1889, No. 11.
87. Gamaleïa, Bericht Pasteurs a. d. Acad. des Sciences de Paris, Sitzung v. 20 Aug. 1888.
88. Gamaleïa, Comptes rendus des Séances de la société de Biologie, No. 38, Nov. 1889.
89. Gosio, Archiv f. Hygiene, Bd. XXII, S. 1.
90. Griesinger, Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. II.
91. Gruber, Wiener med. Wochenschr. 1887, No. 7 u. 8.
92. Gruber, Bericht des VI. internat. Congresses f. Hygiene u. Dermatol. zu Wien 1887. Heft 18.
93. Gruber, Wiener med. Wochenschr. 1885, No. 6.
94. Gruber und Wiener, Wiener klin. Wochenschr. 1892, No. 38.
95. Gruber und Wiener, Archiv f. Hygiene, Bd. XV, 1892, Heft 5.
96. Guarch, Tagebl. der 61. Versamml. deutscher Naturforscher und Ärzte in Köln 1888, S. 278.
97. Günther, Hygien. Rundschau 1894, No. 16.
98. Günther, Deutsche med. Wochenschr. 1892, S. 1124.
99. Günther, Archiv f. Hygiene, Bd. XIX, S. 214.
100. Guttmann, Deutsche med. Wochenschr. 1892, No. 41.
101. Guyon, Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol. 1892, No. 1.
102. de Haan und Huysse, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XV, S. 268.
103. Haffkine, Semaine médicale 1892, No. 36.
104. Haffkine, Bulletin médical 1892, No. 58.
105. Hallier, Das Cholera-Kontagium. Leipzig 1867.
106 Hammerl, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XVIII, S. 153.
107. Hasterlik, Münchener med. Wochenschr. 1893, S 206.
108. Heider, Das österr Sanitätswesen 1892, S. 439 ff u. 448 ff.
109. Heider, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., XIV, S. 341.
110. Heim, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk, XII, No. 11/12.
111. Heim, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte, Bd V, S. 294.
112. Hellin, Dionys, Archiv. f. Hygiene, Bd. XXI, S. 308.
113. Hesse, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XVII, Heft 2.

114. Hesse, Ebenda, Bd. V, S. 527 u. ff.
115. Hesse, Ebenda, Bd. XIV, S. 27.
116. v. Hildenbrand, Schmidts Jahrbuch, Bd. XXII, 1839, S. 154.
117. Holst, Norsk Magazin for Laegevidenskaben 1892, p. 212.
118. v. Hovorka und Winkler, Allgem. Wiener med. Zeitung 1889.
119. Hueppe, F., Fortschr. der Medicin 1885, S. 619, No. 19.
120. Hueppe, F., Prager med. Wochenschr. 1889, No. 12.
121. Hueppe, F., Comptes rendus de l'acad. des sciences, Bd. CVIII, 1889, No. 2, S. 105.
122. Hueppe, F., Berliner klin. Wochenschr. 1887, No. 9, 1892, No. 17, und 1893, S. 139.
123. Hueppe, F., Deutsche med. Wochenschr. 1893, No. 53.
124. Jadassohn, Breslauer ärztl. Zeitschr. 1887, No. 16 u. 17.
124a. Jawein, Annales de l'Institut Pasteur 1892, No. 10.
125. Jvanoff, Zeitschr. f. Hygiene XV, S. 434.
126. Karlinski, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. VIII, S. 40.
127. Kaupe, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. IX, S. 540.
128. Kiessling, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. VIII, S. 430.
129. Kitasato, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. V, S. 487.
130. Kitasato, Ebenda, Bd. V, S. 491.
131. Kitasato, Ebenda, Bd. V, S. 134.
132. Kitasato, Ebenda, Bd. VI, 1889, S. 11.
133. Kitasato, Ebenda, Bd. III, 1888, S. 404.
134. Kitasato, Ebenda, Bd. VI, 1889, S. 1—10.
135. Klebs, Korrespondenzbl. f. schweizer Ärzte 1885, No. 13.
136. Klebs, Deutsche med. Wochenschr. 1892, No. 43 u. 44.
137. Klein, E., Centralbl f. Bakterielogie u. Parasitenk., Bd. XIV, 1893, S. 618.
138. Klein, E., Ebenda, Bd. XIII, S. 426.
139. Klemperer, Berliner klin. Wochenschr. 1892, No. 32, 39, 50, und 1893, S. 741.
140. Klob, Wesen des Cholera-Prozesses. Leipzig 1867.
141. Knüppel, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. X, S. 367.
142. Koch, R., Erste Konfer. z. Erörterung d. Cholerafrage. Deutsche med. Wochenschr. 1884, S. 499.
143. Koch, R., Konfer. z. Erörterung d. Cholerafrage (zweites Jahr). Deutsche med. Wochenschrift 1885.
144. Koch, R., Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XIV, S. 319.
145. Koch, R., Berliner klin Wochenschr. 1884, S. 239.
146. Kolle, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XVIII, S. 42.
147. Kolle, Ebenda, Bd. XVI.
148. Kossel, Deutsche med. Wochenschr. 1892, No. 45.
149. Kowalski, Wiener klin. Wochenschr. 1893, No. 49.
150. Kowalski, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XVI, S. 321.
151. Krannhals, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XIII, S. 33.
152. Laser, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. X, S. 513.
153. Lazarus, Berliner klin. Wochenschr. 1892, No. 43 u. 44.
154. Legros und Goujon, Virchow-Hirschs Jahresb., II, 1866, No. 210.
155. Lesage et Macaigne, Annales de l'institut Pasteur, VII, 1893, No. 1.
156. Lewis und Cunningham, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1873, S. 329—332.
157. Lickfett, Deutsche med. Wochenschr. 1892, No. 45, S. 1025.
158. Löffler, F., Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., VII, 1890, No. 20, S. 625.

159. Löffler, F., Ebenda, XIII, Heft 11 u. 12.
160. Löwenthal, Comptes rendus de l'acad. des sciences, Bd. CVII, 1888, No. 27, p. 1169.
161. Lubarsch, Deutsche med. Wochenschr. 1892, No. 43, S. 978.
162. Lunkewitz, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., XVI, S. 945.
163. Lustig, Deutsche med. Wochenschr. 1887; No. 30.
164. Lustig, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1887, No. 16 u. 17.
165. Lustig, Zeitschr. f. Hygiene, III, 1887, S. 146.
166. Lustig und Giaxa, Relazione sul colera nell' anno 1886. Triest 1887, Caprin.
167. Lustig und Giaxa, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., XV, S. 721.
168. Maassen, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. IX, 1893, S. 12.
169. Maassen. Ebenda, Bd. IX, S. 403.
170. Mac, Carthey et Dove, London hospital reports, III, 1866, p. 445, siehe Virchow-Hirschs Jahresb., II, 1866, S. 199.
171. Macleod and Milles, Lancet 1889, No. 9 u. 10.
172. Macnamara, A history of asiatic cholera. London 1876.
173. Magendie, Leçons sur le choléra morbus faites au collège de France. Paris 1832 5. Leçon.
174. Malenchini, Bolletino chimico pharmac. 15 Oct. 1892.
175. Mendoza, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., XIV, S. 693.
176. Metschnikoff, Annales de l'institut Pasteur, VII.
177. Meyer, Jos., Virchows Archiv, Bd. IV, S. 29.
178. Michailow, Bolnitschnaja Gaseta Botkina 1892, No. 45—51 (Russisch).
179. Miller, Deutsche med. Wochenschr. 1885, No. 9.
180. Nannas, Virchows Archiv, Bd. IV, S. 19.
181. Nedswetzky, Zur Mikrographie der Cholera. Dorpat 1879.
182. Neisser, Deutsche med. Wochenschr. 1892, No. 40.
183. Neisser, Archiv f. Hygiene, XIX, S. 194.
184. Nencki, Münchener med. Wochenschr. 1893, S. 117.
185. Netter, Semaine médicale 1892, No. 37.
186. Neuhauss, R., Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., V, No. 3, S. 81—84.
187. Nicati et Rietsch, Arch. de physiol. morm. et pathol., XVII, 3. série, VI, 1885, p. 72.
188. Nicati et Rietsch, Recherches sur le choléra. Paris 1886, Alcan.
189. Nicati et Rietsch, Revue de méd. 1885, S. 365.
190. Nicati et Rietsch, Comptes rendus, 13. Juli 1885.
191. Oser, Virchow-Hirschs Jahresb., II, 1867, S. 228.
192. Pachomoff, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XVI, S. 199.
193. Pacini, Hirschs Handbuch d. hist.-geogr. Path., 2 Bearb. Stuttgart 1881, I, S. 335.
194. Pacini, Del processo morboso de colera asiatico. Firenze 1880, p. 22—25.
195. Pasquale, Ricerche batteriol. sul. colera à Massaua. Giornale Medico R. Esertito.
196. Petri, Arbeiten aus dem kaiserl. Gisundheitsamte, Bd. VI, 1890.
197. von Pettenkofer, Zeitschr f Biologie, Bd. VI.
198. von Pettenkofer, Münchener med. Wochenschr. 1892, No. 96
199. von Pettenkofer, Cholerafrage. München u. Leipzig 1887, R. Oldenburg.
200. von Pettenkofer, Münchener med. Wochenschr 1892, No. 46.
201. von Pettenkofer, Ebenda 1894, No. 12.
202 Pfeifer, A. Deutsche med. Wochenschr. 1886, No. 17.
203. Pfeiffer, R., Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XI u. XIV.
204. Pfeiffer, R., Ebenda, Bd. XVIII, S. 1.

205. Pfeiffer, R., Ebenda, Bd. XIX.
206. Pfeiffer, R., Ebenda, Bd. XI, 1892, No. 3.
207. Pfeiffer und Nocht, Zeitschr f. Hygiene, Bd. VII.
208. Pfeiffer und Wassermann, Zeitschr. f Hygiene, Bd. XIV, S. 46.
209. Pfeiffer und Issaeff, Deutsche med. Wochenschr. 1894, No. 13.
210. Pfeiffer und Issaeff, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XVII.
211. Pfuhl, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XVII.
212 Pick, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XII, S. 293.
213. Popoff, Berliner klin. Wochenschr. 1872, No. 33.
214. Pouchet, Comptes rendus, II, 1849.
215. Rahmer, A., Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XIII, 1893, S. 786.
216. Raptschewski, Wratsch 1885, No. 29.
217. Rechtsamer, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XV, No. 21.
218. Reincke, Deutsche med. Wochenschr. 1894, No. 41.
219. Rekowsky, Archives des sciences biol. pp. l'institut impérial de médicine exper à St. Petersbourg 1892, Bd. I, No. 4.
220. Renk, Fortschr. der Medicin 1893, No. 10.
221. Rénon, Annales de l'institut Pasteur 1892, No. 630.
222. Richards, British med. journal 1884, p. 1221.
223. Riedel, Die Cholera. Berlin 1887.
224. Rommelaire, Journal de méd. de Bruxelles 1892, No. 49.
225. Rubner, Hygien. Rundschau 1893, No. 16
226. Ruete und Enoch, Deutsche med. Wochenschr. 1894, S. 923.
227. Rumpel, Deutsche med. Wochenschr. 1893, No. 7.
228. Rumpf, Th., Samml. klin. Vorträge 1894, No. 109/10.
229. Sabolotny, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., XV, S. 150
230. Salkowsky, Virchows Archiv, Bd. CX, 1887.
231. Salus, Archiv f. Hygiene, Bd. XIX, S. 333.
232. Samuel, Deutsche med. Wochenschr. 1887, No. 3 u. 4.
233. Sanarelli, Annales de l'institut Pasteur 1893, p. 693.
234. Santi-Sirena, Reforma medica 1890, No. 14—16.
235. Sawtschenko, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XII, No. 25.
236. Schill, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XIII, No. 23.
237. Schiller, Deutsche med. Wochenschr. 1893, No. 27.
238. Schiller, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte, Bd. VI, S. 197 ff.
239. Scholl, Prager med. Wochenschr. 1894, S. 44.
240. Scholl, Archiv f. Hygiene, Bd. XV.
241. Schottelius, Deutsche med. Wochenschr. 1885, No. 14.
242. Simmonds, Deutsche med. Wochenschr. 1892, No. 41.
243. de Simone, Giornale intern. del Scienze med., Fasc. VIII, 1886.
244. Smith, Th, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XVI, S. 324.
245. Sobernheim, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XIV.
246. Sobernheim, Hygien. Rundschau 1893, S. 916.
247. Spronck, Nederl. Tijdschr. for Geneskunde, II, 1893, No. 20.
248. Steyerthal, Deutsche med. Wochenschr. 1892, No 47.
249. Stutzer und Burri, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XIV, S. 9.
250. Thiersch, Infektionsversuche an Thieren mit dem Inhalte des Choleradarms. München 1855.

251. Thomè, Virchows Archiv, Bd. XXXVIII. S. 221.
252. Tizzoni und Cattani, Centralbl f. die med. Wissensch. 1887, No. 8.
253. Tizzoni und Cattani, Ebenda 1886, S 769.
254. Trenkmann, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk, Bd. XIII, S. 313.
255. Uffelmann, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. V, No. 15 u. 16.
256. Uffelmann, Berliner klin. Wochenschr. 1892, No. 48.
257. Uffelmann, Ebenda 1893, No. 26.
258 Uffelmann, Ebenda 1893, No. 7.
259. Uschinsky, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XIV, No. 10.
260. Villiers et Pouchet, Comptes rendus, Bd. IC, C u. CI.
261. Vincenzi, Deutsche med. Wochenschr. 1887, No. 17 u. 26.
262. Vincenzi, Ebenda 1892, No. 18
263. Voges, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XVII, S. 475.
264. Voges, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XV, No. 13 u. 14.
265 Voges, Ebenda, Bd. XIII, No. 17.
266 Vogler, Deutsche med. Wochenschr. 1893, No. 35.
267. Watson Cheyne, Brit. med. journ., Vol. I, 1885, S. 1269—1273.
268. Weibel, Centralbl f. Bakteriologie u. Parasitenk. 1893, S. 117.
269. Weigmannn und Zirn, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XV, S. 286.
270. Weiss, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XVIII, Heft 3.
271. Weisser und Frank, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. I, S. 379.
272. Wernicke, Hygien. Rundschau 1892, No. 21.
273. Weyl, Deutsche med. Wochenschr. 1892, No. 37.
274. Wicwiorowski, Inaug.-Diss. Königsberg.
275. William, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XV, S. 166.
276. Wiltschur, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XVI. S. 158.
277. Winter et Lesage, Bullet. méd. 1890, No. 29.
278. Wunkow, Wratsch 1893, No. 8.
279. Wolf, Münchener med. Wochenschr., 40. Jahrgang.
280. Wolffhügel und Riedel, Arbeiten aus dem kaiserl. Gesundheitsamte 1886, S. 456.
281. Zäslein, Deutsche Medicinal-Zeitung 1887, No. 23 u. 34.
282. Zenthöfer, Zeitschr. f. Hygiene, Bd. XVI, S. 362.

## Ätiologie der Cholera asiatica.

Dass weder das klinische, noch das anatomische Bild der asiatischen Cholera absolut charakteristisch ist, vielmehr Verwechslungen mit einheimischen Brechdurchfällen, ja selbst mit Vergiftungen vorkommen können, ist eine lange bekannte, von Virchow schon im Jahre 1849 hervorgehobene Thatsache.

Erst der epidemische Charakter, den die Krankheit in Europa seit ihrem ersten Auftreten trug und die hohe Sterblichkeit von 50 bis 60%, die sie begleitete, gab zusammen mit dem klinischen Bilde die Grundlage für ihre Erkennung.

Bei einer so gearteten Krankheit liess sich nur von der Möglichkeit des Nachweises des Erregers derselben bei den Erkrankten die sichere

Beurteilung auch der ersten oder überhaupt einzelner verdächtiger Fälle erwarten.

Das vorstehend aufgeführte Litteraturverzeichnis zeigt, dass die Frage, ob ein solcher Nachweis möglich und bereits gelungen sei, einer lebhaften Erörterung unterzogen worden ist. An der Hand dieser Litteratur wollen wir suchen uns ein Urteil darüber zu bilden, ob diese Frage im positiven Sinne zu beantworten ist, und wie wir uns zutreffendenfalls die Natur und Wirkungsweise des Choleraerregers vorzustellen haben.

Die Heimat der Cholera asiatica, das Gebiet, wo sie Jahr ein Jahr aus endemisch herrscht, ist in Indien zu suchen und zwar in den südlich vom Himalaya gelegenen, vom Gangesdelta durchströmten Niederungen der Provinz Bengalen. Von hier aus verbreitet sie sich gelegentlich über weitere Landstriche in Asien, und mehrfach bereits haben ihre gefürchteten Seuchenzüge andere Erdteile, Afrika, Europa und Amerika heimgesucht und somit fast den ganzen Erdkreis umzogen. Begreiflicherweise nahm die Frage über die Ursache dieser Krankheit beim jedesmaligen Auftreten derselben das allgemeine Interesse in Anspruch.

Aus Indien, wo die Cholera nach den neuesten von Rumpf (228) angestellten Nachforschungen bereits seit Jahrhunderten bekannt gewesen sein muss, ist uns weiter keinerlei Kenntnis über die unmittelbare Ursache der Krankheit gekommen, als nur die Beobachtung, die einzelne Forscher gemacht zu haben glaubten, dass die Regenverteilung und bestimmte Winde (Monsune) auf ihre epidemische Verbreitung von Einfluss wären.

In Deutschland bildeten sich bald verschiedene Hypothesen über das Wesen der Choleraätiologie. Die Autochtonisten glaubten, dass die Cholera nicht aus der Ferne eingeschleppt würde, sondern in den befallenen Ländern selbst entstände, während die Ephodisten für die Annahme einer Einschleppung derselben aus Indien eintraten. Die Ephodisten kann man nach M. v. Pettenkofer (197) unterscheiden als Lokalisten und Kontagionisten.

Die Lokalisten, welche nicht an eine direkte Übertragung des infektionstüchtigen Keimes der Cholera von Mensch zu Mensch glauben, gründen ihre Auffassung, dass die Beschaffenheit des Bodens und andere noch zu erwähnende Faktoren für die Verbreitung der Cholera mafsgebend seien, auf die Beobachtung, dass die Seuche allerdings stets dem Wege des menschlichen Verkehrs folgte, dass sie dabei aber nicht alle Orte in gleicher Weise befiel, sondern manche menschliche Ansiedelungen übersprang, ja selbst oft innerhalb derselben Stadt die einzelnen Stadtteile in ganz ungleicher Weise heimsuchte. Dabei wurden bei wiederholter Invasion immer wieder derselbe Stadtteil und dieselbe Strasse, ja dieselben Häuser bevorzugt.

Die Ausbreitung der Cholera wird nach Ansicht der Lokalisten durch die Jahreszeiten resp. durch bestimmte, zeitlich wechselnde Witterungs- und Bodenverhältnisse beeinflusst. Hierbei ist nicht die Temperatur oder irgend ein anderer jahreszeitlicher Einfluss, sondern die Regenmenge und

die Bodendurchfeuchtung mafsgebend. An den meisten Orten ist der Grundwasserstand der beste Index für die Beurteilung des Grades der Bodendurchfeuchtung. Die stärkste Ausbreitung der Cholera fällt gewöhnlich mit dem Sinken des Grundwassers zusammen. Diese Periode ist demnach für die Reifung, für das Entstehen der nötigen Virulenz oder Vermehrung des Infektionsstoffes, den man sich als ein Gas oder ein Lebewesen vorstellen kann, am günstigsten.

v. Pettenkofer (200) fasste kürzlich die oben definierten Faktoren, neben der noch hinzukommenden individuellen Disposition des einzelnen Menschen für die Erkrankung, in folgende Formel zusammen: x der Infektionsstoff, zusammen mit y, der zeitlichen und örtlichen Disposition und z, der individuellen Disposition, erzeugen die Cholera asiatica.

Was nun das eigentliche Wesen des Choleragiftes anbetrifft, so hatte sich schon seit dem ersten Zuge, den die Cholera asiatica durch die europäischen Länder machte, vielfach die Anschauung gebildet, dass der Erreger dieser Seuche als ein Gift anzusehen sei, welches im Organismus des Befallenen reproduziert würde und ein Contagium animatum sei. Diese Annahme wurde weder von den Autochtonisten noch von den Lokalisten bestimmt bestritten, vielfach sogar geteilt, während die Kontagionisten sie als zur Erklärung der Krankheit für durchaus notwendig erachteten. Der wesentliche Unterschied in der Auffassung der Kontagionisten gegenüber den Lokalisten liegt darin, dass erstere, entgegen der oben dargelegten Auffassung der Lokalisten, es für erwiesen halten, dass die Stühle der Erkrankten den Erreger der Krankheit in entwickelungs- und ansteckungsfähigem Zustande enthalten.

Im Jahre 1831 wurde die Cholera asiatica gelegentlich der zweiten Pandemie, zum erstenmale nach Europa eingeschleppt nachdem sie im Jahre 1823 schon einmal bis an seine Grenzen vorgedrungen war.

Sie hielt sich in den europäischen Ländern bis zum Jahre 1837.

Dieser Seuchenzug sowohl, wie die späteren Pandemieen in den Jahren 1846—1861, 1863—1875 und 1883 bis zum heutigen Tage, gaben manchen Forschern Anregung dazu, ausser den obengenannten Beobachtungen über die Verbreitungsart der Cholera auch eingehende Studien zur Ergründung des Wesens des Choleraerregers anzustellen.

Böhm (11) fand in Choleradejektionen hefeartige Gebilde, Brittan und Swayne (19) und Bennet ringförmige Körperchen, Pouchet (214) 7—8 $\mu$ grosse Tierchen, welche er für identisch mit der von Müller und Schrank beschriebenen Vibrio rugula hielt. Davaine (45) fand eine Cercomonasart, Pacini (193, 194) kleine rundliche Zellen, welche sehr lebhaft beweglich waren, MacCarthey und Dove (170) beobachteten molekuläre, körnige zum Teil in lebhafter Bewegung befindliche Massen, Klob (140) bewegliche Bakterien mit Anschwellungen an den Enden, Leyden und Wiewiorowsky (274) fanden Pilzsporen, welche sich in lebhafter Bewegung befanden und dem Bilde eines Mückenschwarmes glichen.

Thomé (251) fand so wie Hallier (195) einen Pilz und Nedswetzky (181) verschiedene Arten von Bakterien.

Im Blute Cholerakranker waren von Oser (191) eine Vermehrung und eine eigentümliche Formveränderung der weissen Blutkörperchen gefunden und Lewis und Cunningham (156) beobachteten daselbst protoplasmatische Körperchen mit amöbenartigen Bewegungen, wie sie sie auch in Cholerastühlen gesehen hatten.

So interessant es sein würde, alle hier in Betracht kommenden verschiedenen Beobachtungen eingehend zu besprechen und so wenig es ausgeschlossen erscheint, dass der eine oder der andere Forscher die später zu beschreibenden Koch'schen Vibrionen gesehen haben mag, so müssen wir uns hier auf die kurze Erwähnung dieser früheren, nur noch historisch wertvollen Angaben über die vermuteten Choleraerreger beschränken.

Jedenfalls kann davon die Rede nicht sein, dass einer der genannten Forscher schon vor R. Koch mit Sicherheit den Koch'schen Choleravibrio erkannt und zutreffend beschrieben habe.

Auch auf die Verfütterungsversuche mit Choleradejektionen, wie sie geübt worden sind von v. Hildebrand (116), Meyer (177), Charcellay (34), Crocq (87), Legros und Goujon (154), Leyden (274), Popoff (213), Richards (222) und Thiersch (250), können wir nicht des Näheren eingehen.

Diese Versuche haben ebensowenig zu beweiskräftigen Schlüssen über die Natur des Choleraerregers geführt, wie die von Magendie (173), Namias, Novati und anderen ausgeführten Versuche, durch Übertragung des Blutes Cholerakranker auf Tiere die Cholera auf letztere zu verimpfen.

Die Ergebnisse aller oben erwähnten Forschungen kann man mit R. Koch (142) dahin zusammenfassen, dass man sagt:

> »Man kannte eigentlich noch nichts von dem Cholera-Infektionsstoff; man wusste nicht, wo man ihn suchen sollte, ob er etwa nur im Darmkanal oder im Blute oder sonst irgendwo seinen Sitz hatte. Man wusste ferner nicht, ob es sich in diesem Falle auch um Bakterien handeln würde, oder etwa um Sprosspilze, oder dergleichen, oder gar um tierische Parasiten z. B. Amöben.«

Die Untersuchungen R. Kochs wurden bekanntlich veranlasst durch den Ausbruch der asiatischen Cholera in Ägypten im Jahre 1883, wohin von der deutschen Reichsregierung Koch als Haupt der Cholerakommission entsendet wurde.

Die deutsche Cholerakommission konnte in Alexandrien ihre Untersuchungen auf 12 Cholerakranke und 10 Choleraleichen ausdehnen, welch letztere schon wenige Stunden nach dem Tode seziert wurden.

Im Blute, in der Milz, den Nieren und der Leber konnten seitens der Kommission in diesen Leichen keinerlei organisierte Infektionsstoffe nachgewiesen werden. In der Lunge fanden sich einigemale Bakterien, welche nach Form und Lagerung durch die Aspiration des erbrochenen Mageninhaltes dorthin gelangt zu sein schienen. Die Untersuchung des Darmes ergab ia allen Fällen, mit Ausnahme eines einzigen, der mehrere Wochen nach dem Überstehen der Cholera infolge einer Nachkrankheit tödlich geendet hatte, die Anwesenheit einer bestimmten Art von Bakterien in den Wandungen dieses Organs. In denjenigen Fällen, wo der Darm die geringsten pathologisch-anatomischen Veränderungen zeigte, waren die Bazillen in die schlauchförmigen Drüsen der Darmschleimhaut eingedrungen und hatten daselbst, wie die Erweiterung des Lumens der Drüsen, sowie die Ansammlung von mehrkernigen Rundzellen im Innern der Drüsen bewiesen, einen erheblichen Reiz ausgeübt. Vielfach hatten sich die Bakterien auch hinter dem Epithel der Drüsen einen Weg gebahnt und waren zwischen Epithel und Drüsenmembran hineingewandert. An der Oberfläche der Darmzotten hatten sich die Bazillen in grosser Menge angesiedelt, und bei schweren mit blutigen Infiltrationen der Darmschleimhaut verlaufenden Fällen waren die Bakterien in die tiefen Schichten der Schleimhaut und stellenweise sogar bis zur Muskelhaut des Darmes vorgedrungen. Der Hauptsitz der Bazilleninvasion fand sich im unteren Teile des Dünndarmes.

Nachdem die Untersuchungen in Ägypten noch zu keinem völlig positiven Ergebnis geführt hatten, gelang es in Indien, wo Koch seine Untersuchungen nach dem Erlöschen der Epidemie in Ägypten fortsetzte, das schon früher mikroskopisch aufgefundenen Bakterium durch die Gelatineplattenkultur rein zu züchten.

Im ganzen konnte die deutsche Cholerakommission 42 Choleraleichen und 28 Cholerakranke untersuchen. Alle diese Fälle brachten eine Bestätigung des beschriebenen charakteristischen Befundes. Dagegen fehlte derselbe bei 28 zur Kontrolle untersuchten Nichtcholeraleichen.

R. Koch beschrieb seinen Choleraerreger etwa folgendermafsen: Die Bakterien sind etwa $1/2$ oder höchstens $2/3$ so lang wie Tuberkelbazillen, aber dicker als letztere (circa 1—1,5 $\mu$ lang, 0,3—0,5 $\mu$ dick), nicht ganz gradlinig, sondern ein wenig gekrümmt, einem Komma ähnlich. Die Krümmung kann mitunter sogar soweit gehen, dass das Stäbchen fast eine halbkreisförmige Gestalt annimmt. In den Reinkulturen entstehen aus diesen gekrümmten Stäbchen oft s-förmige Figuren und mehr oder weniger lange, schwach wellenförmig gestaltete Linien, von denen die ersteren zwei Individuen und die letzteren einer grösseren Zahl der Cholerabakterien entsprechen, die bei fortgesetzter Vermehrung im Zusammenhang geblieben sind. Sie besitzen ausserdem Eigenbewegung, welche sehr lebhaft und am besten in einem am Deckglase suspendierten Tropfen Nährlösung zu beobachten ist. In einem solchen Präparat sieht man die Bakterien mit grosser Geschwindigkeit nach allen Richtungen durch das mikroskopische

Gesichtsfeld schwimmen. Man erkennt darin leicht, dass die oben erwähnten, anscheinend wellenförmigen Linien thatsächlich zierliche Schrauben darstellen.

Ganz besonders charakteristisch ist ihr Verhalten in Nährgelatine, in welcher sie farblose Kolonieen bilden, welche bei schwacher Vergrösserung nach etwa 24stündigem Wachstum wie blasse Tröpfchen aussehen, die nicht völlig kreisrund sind, sondern einen unregelmässig begrenzten, stellenweise auch rauhen, höckerigen Kontour besitzen. Schon sehr frühzeitig bieten sie ein etwas granuliertes Aussehen. Die Granulation tritt bei grösser werdenden Kolonieen schärfer hervor, bis letztere aus stark lichtbrechenden Körnchen zusammengesetzt erscheinen. ein Aussehen, welches Koch mit demjenigen eines Häufchens von Glasbröckchen verglich.[1]) Bei weiterem Wachstum verflüssigt sich die Gelatine in der nächsten Umgebung der Bakterienkolonie und letztere sinkt zu gleicher Zeit etwas tiefer in die Gelatine hinein. Es bildet sich dadurch eine kleine trichterförmige Vertiefung, in deren Mitte die Kolonie mit blossem Auge als ein weissliches Pünktchen zu erkennen ist. Die Verflüssigung der Gelatine greift, vorausgesetzt, dass die Kolonie genügend isoliert liegt, selbst bei tagelangem Wachstum nie sehr weit um sich, eine Eigenschaft, welche die Cholerabakterien-Kolonieen ebenfalls von vielen anderen, die Gelatine verflüssigenden unterscheidet. Charakteristisch ist auch das makroskopische Aussehen einer Gelatineplatte, welche sehr zahlreiche, dicht aneinander liegende junge Kolonieen von Cholerabakterien enthält. Die Oberfläche der Gelatine gleicht in diesem Falle derjenigen einer mattgeschliffenen Glasplatte. Junge Kolonieen zeigen ferner infolge der ganz leichten Niveaudifferenz, welche durch ihr eben beginnendes Einsinken an der Oberfläche der Gelatineschicht erzeugt wird, bei gewisser Beleuchtung nicht selten ein leicht rötliches Aussehen.

Ausser den oben erwähnten Kontrollleichen wurden seitens der Kommission Tierleichen, städtische Spüljauche, Sumpfwasser, Sumpfschlamm und Flusswasser untersucht. Es gelang aber nicht ein einziges Mal, die genannten Vibrionen darin nachzuweisen. R. Koch schloss nach diesen Befunden und auf Grund seiner ausgedehnten früheren Erfahrungen, dass seine kommaähnlichen Bakterien ganz allein der Cholera eigentümlich seien.

Die Frage, ob die Kommabakterien durch den Choleraprozess in ihrem Wachstum lediglich begünstigt würden und sich deswegen in so auffallender Weise mit der Cholera kombinierten, glaubte Koch deshalb verneinen zu müssen, weil sie sich sonst angesichts des konstanten Vorkommens bei Cholera, ja bei jedem normalen Menschen finden müssten und das sei nicht der Fall.

Darnach blieb nur die Annahme übrig, dass sie die Ursache der Cholera seien. Dafür spricht auch, wie Koch darlegte, ihr Verhalten während des Choleraprozesses: Ihr Vorkommen beschränkt sich auf das Organ, welches der Sitz der Krankheit ist, auf den Darm. Im Beginne der Erkrankung, solange der Darminhalt fäculent ist, sind die Cholerabakterien darin in geringer Zahl enthalten. In den dann folgenden geruchlosen Ausleerungen nehmen sie an Zahl zu und verdrängen die anderen Bakterien, sodass die Vibrionen fast in Reinkultur gefunden werden. Ihre Verteilung entspricht genau dem Grade und der Ausbreitung des entzündlichen Reizes der Darmschleimhaut. Die Cholerabakterien verhalten sich also genau so wie alle anderen pathogenen Bakterien. Sie kommen ausschliesslich in der ihnen zugehörigen Krankheit vor. Ihr erstes Erscheinen fällt mit dem Beginn der Krankheit zusammen, sie nehmen an Zahl dem Ansteigen des Krankheitsprozesses entsprechend zu und verschwinden wieder mit dem Ablauf der Krankheit. Ihr Sitz ist ebenfalls der Ausbreitung des Krankheitsprozesses entsprechend, und ihre Menge ist auf der Höhe der Krankheit eine so bedeutende, dass ihre verderbliche Wirkung auf die Darmschleimhaut dadurch erklärt wird.

---

[1]) Siehe Gaffkys Bericht, S. 162.

Man kann annehmen, dass die Vibrionen ein spezifisches Gift produzieren, welches teils das Epithel abtötet, teils resorbiert wird und so auf den Gesamtorganismus, vorzugsweise aber auf die Zirkulationsorgane wirkt, welche es in einen lähmungsartigen Zustand versetzt.

Das Tierexperiment wurde zur Vervollständigung der Beweisführung noch als erwünscht angesehen, jedoch schien es fraglich, ob es jemals gelingen würde, weil allen Annahmen nach Tiere für die Cholerainfektion unempfänglich wären.

In der mit Dejektionen beschmutzten und feucht gehaltenen Wäsche von Cholerakranken vermehrten sich die Cholerabakterien in ausserordentlicher Weise. Beim Eintrocknen starben sie innerhalb kürzester Zeit ab. Sie gediehen nur auf alkalisch reagierenden Nährböden.

Die Thatsache, dass das Choleragift sich in der Regel nur 3—4 Wochen wirksam erhält, schien für R. Koch dagegen zu sprechen, dass die Cholerabakterien Dauersporen bildeten.

Interessant sind die Beziehungen, welche die auch im endemischen Gebiete in deutlich abgegrenzten Epidemieen auftretende Cholera zu den sogenannten Tanks, kleinen häufig von Hütten umgebenen Teichen und Sümpfen, zeigt. Diese Teiche liefern den Anwohnern sämtlichen Wasserbedarf zu den verschiedensten Zwecken, wie Baden, Waschen der Kleidungsstücke, Reinigen der Hausgeräte und auch zur Entnahme von Trinkwasser. Die Exkremente, welche am Rande der Tanks deponiert werden, gelangen neben allem anderen Unrat leicht in die Tanks hinein.

Da nun unter den Anwohnern derartiger Tanks sich die Cholera häufig in ausgedehntem Maſse verbreitet, spricht man wohl von Tankepidemieen. In dem Wasser eines solchen Tanks, an welchem gerade eine Epidemie herrschte, gelang es der Kommission, mehrfach Cholerabakterien nachzuweisen.

Die deutsche Kommission glaubte somit, unter R. Koch's Führung die Natur des Infektionsstoffes der Cholera ermittelt zu haben und auf der sicheren Grundlage, welche durch die Ergebnisse ihrer Forschungen geschaffen war, konnte man nunmehr allen übrigen Fragen, betreffend die Verbreitungsweise und die zur Bekämpfung der Seuche geeigneten Mittel, näher treten.

Im Juli 1884 und im Mai 1885 fanden im Kaiserlich deutschen Gesundheitsamt Konferenzen zur Erörterung der Cholera statt, bei welcher Gelegenheit R. Koch (142, 443) Veranlassung nahm, die oben geschilderten Erfahrungen eingehend darzulegen. Bei der zweiten Konferenz schilderte er die Ergebnisse, zu welchen Tierversuche geführt hatten, die inzwischen mit Reinkulturen seiner Cholerabakterien angestellt worden waren. Es war insofern ein Fortschritt zu verzeichnen, als es Nicati und Rietsch und später auch anderen Forschern, wie Babes, Flügge und Watson Cheyne, gelungen war, vom Duodenum aus Hunde und Meerschweinchen durch Reinkulturen von Choleravibrionen mit Erfolg zu infizieren.

R. Koch hatte gesucht, den gleichen Erfolg auf mehr natürlichem Wege zu erzielen, und nach vielen Experimenten war es ihm gelungen, durch Kombination der Einflössung 5 %iger Natronlauge zur Neutralisation

des sauren Mageninhaltes mit darauf folgender Einspritzung von 10 ccm Cholerabakterien-Bouillonkultur in den Magen und von 1 ccm Opiumtinktur pro 200 gr Meerschweinchen in die Bauchhöhle, eine Infektion dieser Tiere zu erzielen, welche folgende Symptome zeigte: Lähmungsartige Schwäche der hinteren Extremitäten, verlangsamte Respiration, Kälte des Kopfes und der Extremitäten, Schwäche der Herzaktion und in der Regel tödlicher Ausgang. Die Dünndärme waren gerötet und schwappend gefüllt mit einer wässrigen, flockigen und farblosen Flüssigkeit, die nahezu Reinkulturen von Choleravibrionen enthielt.

v. Pettenkofer, welcher bei der genannten Konferenz zugegen war, erklärte, dass der Koch'sche Choleravibrio deswegen nicht der von ihm postulierte Erreger der Cholera sein könnte, weil er keine Dauerformen besässe. Seine sehr empfindliche Natur, infolge deren er ausserhalb des menschlichen Körpers unrettbar dem Untergange geweiht wäre, liesse die zur Erklärung der lokalen und zeitlichen Disposition erforderlichen Eigenschaften vermissen. Bei Zugrundelegung des Choleravibrio als einziger Ursache des Choleraausbruches müsse die direkte Übertragung von Mensch zu Mensch als die gewöhnlichste Verbreitungsweise dieser Krankheit angenommen werden. Seine epidemiologischen Erfahrungen sprächen aber gegen eine solche Annahme. Nach seiner Auffassung wäre der Cholerakeim im Lande lange bevor die Epidemie ausbräche, und im Boden unterliege er einem Reifungsprozesse, ehe er wirksam würde.

Die Durchlässigkeit des Untergrundes, der Stand des Grundwassers, der Verunreinigungszustand des Untergrundes spielten bei der örtlichen und zeitlichen Disposition eine unzweifelhaft wichtige Rolle. Ein Zusammenhang zwischen diesen Faktoren und dem Koch'schen Vibrio wäre nicht zu finden und deshalb liesse sich letzterer nicht als der von v. Pettenkofer gesuchte Cholerakeim als fehlendes Glied in dessen Theorieen über die Entstehung der Cholera asiatica hineinfügen. Als der eigentliche Choleraerreger käme er deshalb nicht in Betracht, ihm könnte höchstens eine nebensächliche Bedeutung beigemessen werden.

Nachdem die Koch'schen Lehren über den Erreger der Cholera asiatica infolge der grossen Beweiskraft, die sie in sich trugen und infolge ihrer durchsichtigen Klarheit und Einfachheit eine fast allgemeine Anerkennung gefunden hatten, bewirkte die gewichtige Stimme v. Pettenkofers, der bis dahin als erste Autorität in allen Fragen, die Cholera betreffend, gegolten hatte, durch ihren Einspruch, dass manche Forscher an der Richtigkeit der Koch'schen Theorieen wieder zu zweifeln begannen. Es bildeten sich zwei Schulen, welche sich mit ihren Anschauungen, die einerseits auf direkte mikroskopische Beobachtungen und andererseits

auf umfangreiche epidemiologische Studieen gestützt waren, lange Zeit hindurch anscheinend ganz unvermittelt gegenüber standen.

Seit der oben erwähnten Konferenz ist inzwischen ein Decennium verstrichen, in welcher Zeit auf beiden Seiten emsig gearbeitet worden ist.

Die unten mitgeteilten Ergebnisse dieses Studiums mögen zur Gewinnung eines Urteils darüber dienen, ob und event. in welcher Richtung die Frage über die Ätiologie der Cholera inzwischen als gelöst anzusehen sei.

Die ausserordentlich zahlreichen experimentellen Arbeiten zur Aufklärung der Ätiologie der Cholera haben sich der Natur der Aufgabe entsprechend, bislang in solcher Richtung bewegt, dass man sie zweckmässig in die Gruppen teilen kann, die in den Überschriften der folgenden Kapitel zum Ausdruck kommen.

## Beiträge zur weiteren Kenntnis der Morphologie und Biologie des Koch'schen Choleravibrio, sowie zur Ausführung der bakteriologischen Choleradiagnose.

Zur Auffindung, Isolirung und Differenzierung der Koch'schen Choleravibrionen bedient man sich auch heute noch vorwiegend der Hülfsmittel und der Erkennungszeichen, die uns von dem Entdecker überliefert und oben mitgeteilt worden sind.

Im Laufe der Jahre sind von verschiedenen Autoren noch Charakteristika für diese Vibrionen angegeben worden, welche in der Regel dazu dienen sollten, die Sicherheit des Auffindens der Cholerabakterien oder der Identifizierung derselben gegenüber anderen später entdeckten Vibrionen zu erhöhen.

Rahmer (215) hat kürzlich berichtet, dass mittelst Methylenblaufärbung unter besonderen Kautelen sich an den Enden der Choleravibrionen intensiv gefärbte Punkte zeigen, welche der Autor Polkörner nennt und für Vorläufer von Sporen zu halten geneigt ist.

Für die praktische Anwendung von höherem Wert ist die durch besondere Färbemittel ermöglichte Sichtbarmachung der Bewegungsorgane der Choleravibrionen. Watson Cheyne (267) glaubte schon im Jahre 1885 konstatiert zu haben, dass die Bewegungen des Choleravibrio von einem am Ende desselben befindlichen Flagellum herrührten. Im Jahre 1889 hat Neuhauss (186) eine korkzieherartige Geissel an ungefärbten Präparaten von Choleravibrionen photographisch dargestellt.

Dowdeswell (51) teilte mit, dass Geisseln der Choleravibrionen bei jeder Färbung zu sehen seien, wenn man die Präparate in Kaliumacetat einlegte. Neuerdings hat Klein (137) mitgeteilt, dass man in Cholerastühlen mit einfacher Färbung Geisseln nachweisen könne. Rechtsamer

(217) ist der Ansicht, dass Klein das feine weiter unten zu besprechende Spirillum hachaizicum gesehen und für abgerissene oder an den Vibrionen haftende Geisseln gehalten habe. Aus meiner eigenen Erfahrung kann ich konstatieren, dass Geisseln allerdings durch die Anwesenheit der genannten sehr feinen Spirillen derartig vorgetäuscht werden können, dass es mir in einem Falle schwer wurde, einen Herrn, der mir gleichfalls ein solches Präparat aus Cholerastühlen vorlegte, davon zu überzeugen, dass es sich nicht um Geisseln, sondern um selbständige Spirillen handelte.

Durch die Methoden von Löffler (158), van Ermengem (61) und anderer Autoren ist nun die Darstellung der Geisseln an den Choleravibrionen ausserordentlich erleichtert worden, und seit dem Bekanntwerden dieser Methoden kann bei jedem neu entdeckten Vibrio festgestellt werden, ob er ebenso wie der Coleravibrio an einem Ende mit einer feinen, mehrere korkzieherartige schlanke Windungen aufweisenden Geissel versehen ist.

Eine grosse Anzahl von Versuchen ist in richtiger Würdigung der Thatsache, dass eine möglichst schleunige Sicherung der Diagnose von grösstem Werte ist, angestellt worden, um Mittel und Wege zu finden, die den Nachweis der Choleravibrionen in möglichst kurzer Frist gestatten sollten. In manchen Fällen gelingt, wie wir unten sehen werden, die sichere Diagnose an der Hand eines gefärbten Präparates innerhalb einiger Minuten. Bei vielen Cholerafällen kommt man jedoch mit diesem einfachen Mittel nicht zum Ziele.

Da die Gelatineplattenkulturen allseitig als ein für die bakteriologische Choleradiagnose unentbehrliches Hülfsmittel anerkannt sind, so haben sich die Bestrebungen darauf gerichtet, dieselben möglichst schnell zur Entwickelung zu bringen. Anerkanntermassen ist als wesentliches Hülfsmittel hierzu die Bebrütung bei einer möglichst hohen gleichmässigen Temperatur, wie sie in der Regel nur in Brutapparaten erzielt werden kann, anzusehen. Elsner (58) hat mit einer 25 °/₀igen Gelatine die Bebrütung der Kultur bei 30° C. ermöglicht, wodurch innerhalb etwa 9—10 Stunden für die Diagnose brauchbare Kolonieen erzielt wurden. Bei vorsichtiger Herstellung kann man auch mit 10 °/₀iger Gelatine bei 25° C. ohne Gefahr des Weichwerdens der Kulturen bebrüten. Eine genügende Entwickelung der Kolonieen ist dann in der Regel erst nach 10 Stunden und mehr erfolgt.

Auf die Agarplattenkulturen ist in letzter Zeit mehr Gewicht gelegt worden, als es früher der Fall war. Man glaubte früher allgemein, die Kolonieen auf Agar seien für die Diagnose nicht charakteristisch genug. Im Jahresbericht des bakteriologischen Laboratoriums zu Batavia war bereits im Jahre 1888 darauf hingewiesen worden, dass die Agarplatten für die Choleradiagnose gut verwertbar seien. Später sind dieselben von verschie-

denen anderen Seiten zum Teil mit besonderer Modifikation für den Zweck verwertet worden.

Lickfett (157) hat eine Deckglasagarkultur, später haben Freymuth und Lickfett (73) ein modifiziertes Lickfett'sches Verfahren beschrieben, welches darin besteht, dass eine Glycerin-Agargelatine auf Objektträgern ausgestrichen und mittelst Pinsel mit dem zu untersuchenden Material beschickt wird. Von den in Schalen bei 37° C. bebrüteten Kulturen können bereits nach etwa 6 Stunden mittels Unna-Zeiss'scher Bakterienkanüle die mit Fadenkreuz-Okular eingestellten Kolonieen abgestochen und untersucht werden.

Die Verwendung derartiger Miniaturkulturen kann im Notfalle dort, wo es an sonstigen Apparaten fehlt, von grösstem Vorteil sein. Im allgemeinen ist es aber zu empfehlen, möglichst viel des zu untersuchenden Materials zur Verwendung zu bringen, und dazu eignen sich, wie Schiller (237) hervorgehoben hat, Petri'sche Schalen wohl am besten. Schiller sticht die jungen verdächtigen Kolonieen in solcher Weise ab, dass er mit einem feinen, ausgezogenen Platinhaken den Agar ritzt und dann mittelst feiner Platinöse Material aus der freigelegten Kolonie entnimmt.

Deycke (47) hat einen Kalialbuminat-Agar beschrieben, mittelst dessen man neben üppiger Entwickelung der Cholerakolonieen auch eine Art elektiver Wirkung erzielt, indem andere Bakterien vielfach in der Entwickelung gehemmt werden.

An festen Nährböden zur Beschleunigung der Choleradiagnose ist schliesslich noch die von Maassen (168) empfohlene Anwendung erstarrten Blutserums zu nennen, auf welchem sich die stark verflüssigenden Cholerakolonieen bei 37° C. innerhalb 6—12 Stunden durch Stellen in dem Nährsubstrat markieren, die wie angefressen erscheinen.

Für solche Fälle, wo es sich um Isolierung wenig zahlreicher Choleravibrionen aus einem Gemenge handelt, das vorwiegend aus schnellwachsenden, die Gelatine verflüssigenden Bakterien besteht, ist die Anwendung flüssiger Vorkulturen von mehreren Seiten empfohlen worden. Schottelius (241) hat zuerst darauf aufmerksam gemacht, dass die Choleravibrionen wegen ihres grossen Sauerstoffbedürfnisses in flüssigen Nährböden an die Oberfläche schwimmen, und dass man nach Übergiessen von Cholerastühlen mit Bouillon nach 10—12stündigem Stehen in offenem Glase an einem warmen Ort, an der Oberfläche des Materials in der Regel vorwiegend Vibrionen antrifft. Diese sogenannte Schottelius'sche Vorkultur, aus der zur Sicherung der Diagnose Plattenkulturen angesetzt werden müssen, hat Buchner (21) in der Weise elektiv zu gestalten gesucht, dass er etwa 7 Tage alte Cholera-Bouillonkulturen sterilisierte, mit der zehnfachen Menge $^1/_2$ $^0/_0$iger Kochsalzlösung versetzte, und zur Anreicherung der

Vibrionen in dem Untersuchungsmaterial verwandte. Heim (119) empfahl, dem auf Choleravibrionen zu untersuchenden Wasser 2 % Pepton zuzusetzen und nach vorheriger Bebrütung Soyka'sche Platten von der gewonnenen Kultur herzustellen. Arens (3) alkalisierte für den gleichen Zweck die Wasserproben mit 0,05—0,08 % Kalilauge und setzte denselben 1 : 9 Teile Pankreasbouillon zu. Löffler (159) empfahl einen Zusatz von 10 ccm alkalischer Peptonbouillon zu 200 ccm Wasser, und Schill (236) nahm nach dem Vorgange von Buchner sterilisierte Cholerabouillonkulturen nebst 1 % krystallisierter Soda zur Vorkultur, während Voges (264) sich eines vereinfachten Uschinsky'schen Nährbodens zu diesem Zwecke bediente.

Im Hamburger provisorischen hygienischen Institut sind auf Anordnung von Herrn Professor Gaffky eingehende vergleichende Versuche über eine zweckmässige Vorkultur gemacht worden, welche, wie R. Koch (144) bereits mitgeteilt hat, ergeben haben, dass die einfache Dunham'sche Lösung (56), d. h. eine 1 % Pepton- ½ % Kochsalzlösung zur Anreicherung der in dem zu untersuchenden Material enthaltenen Choleravibrionen ausserordentlich gut geeignet ist.

Für die Entwickelung der bakteriologischen Choleradiagnose war von nicht zu unterschätzender Bedeutung der zuerst von Dahmen (44) gegebene Hinweis darauf, dass die Nährböden zweckmässig nicht nur leicht alkalische Reaktion aufweisen sollen, sondern einen Alkaligehalt, der bis zu 1 % krystallisierter Soda entspricht. Stutzer und Burri (249) haben diese Angaben bestätigt und dabei genauer präzisiert, dass nur frisch isolierte Kulturen einen so hohen Alkalescenzgrad vertragen, ältere dagegen auf einem solchen Nährboden oft nicht wachsen. Diese sehr zutreffende Beobachtung habe ich nicht nur bei Cholera- sondern auch bei Diphtheriekulturen bestätigt gefunden.

Die sogenannte Cholerarotreaktion, welcher allerdings nicht mehr die ursprünglich angenommene spezifische Bedeutung für die Differenzierung der Choleravibrionen beizumessen ist, beansprucht immerhin ein nicht zu unterschätzendes Interesse. Bujwid (25) und Dunham (56) beobachteten fast gleichzeitig und unabhängig von einander, dass auf Zusatz von Mineralsäure zu Cholerareinkulturen eine violette Verfärbung der letzteren eintritt. Am besten geeignet für die Versuche waren nach Dunham Peptonkulturen. Brieger (14, 15, 16) wies nach, dass das färbende Prinzip bei dieser Reaktion, das von ihm Cholerarot genannt worden ist, ein in Äther, Amylalkohol und Chloroform lösliches Indolderivat sei. Er fand ausserdem ein fluorescierendes Choleraablau in Cholerakulturen. Die Reaktion war nach Salkowski (230) so zu erklären, dass von den Choleravibrionen gleichzeitig Nitrite und Indol aus den Nährböden abgespalten werden und dass

bei Befreiung der Nitrite durch den Säurezusatz die Indol- oder Nitrosoindolreaktion auftritt.

Von Jadassohn (124), Ali Cohen (36) und Petri (196) wurde wahrgenommen, dass auch andere Mikroorganismen eine ähnliche Farbreaktion geben, wie die Choleravibrionen. In den letzten Jahren sind, wie wir sehen werden, Wasservibrionen in grosser Zahl gefunden worden, die eine Rotreaktion geben, welche sich von derjenigen der Choleravibrionen nicht unterscheidet. Die von Lunkewitz (162) kürzlich für die Prüfung von Choleravibrionen empfohlene Griess-Ilosway'sche Reaktion ist eine einfache Nitritreaktion, welche zahlreiche Bakterien, namentlich auch, soweit meine Untersuchungen reichen, viele Schimmelpilze geben.

Von den Tierversuchen zur Prüfung der Pathogenität der Choleravibrionen wird an anderer Stelle noch weiter die Rede sein müssen, hier wollen wir auf dieselben nur soweit eingehen, als sie für die Differenzierung der Choleravibrionen in Betracht kommen.

R. Koch (144) konnte im Jahr 1893 noch die Behauptung aufstellen, dass unter allen gekrümmten, d. h. spirillenartigen Bakterien, welche bei der Untersuchung auf Cholera in Frage kommen, bis dahin keine gefunden seien, welche, bei Injektion einer Aufschwemmung von etwa 1,5 mgr auf Agar gewachsener, ca. 24 Stunden alter Kulturen in 1 ccm Bouillon, in die Bauchhöhle von Meerschweinchen von etwa 300—350 gr Gewicht, einen solchen Temperaturabfall und solche tödlich auslaufende Vergiftungserscheinungen bewirkten, wie sie Pfeiffer (203) für die Cholerabakterien beschrieben hatte. Die seither gemachten Beobachtungen in Bezug auf das Vorkommen choleraähnlicher Vibrionen haben inzwischen gezeigt, dass der Tierversuch in dieser einfachen Weise zur sicheren Identifizierung der echten Choleravibrionen nicht mehr genügt.

Die seither gefundenen choleraähnlichen Vibrionen phosphoreszieren zum Teil und sind dadurch von den Choleravibrionen zu unterscheiden. Andere zeigen sich in dieser oder jener anderen Eigenschaft abweichend von dem typischen Verhalten der Choleravibrionen. Es sind jedoch auch solche Vibrionen gefunden worden, die das für Choleravibrionen typische Verhalten in höherem Maſse zeigen, als manche echte Cholerakulturen, und bei der Unterscheidung solcher Vibrionen von den echten Choleravibrionen — eine Aufgabe, welche übrigens, wie weiter unten dargelegt werden soll, dort, wo eine schnelle und sichere Erledigung der Identifizierung von grösster praktischer Wichtigkeit ist, nämlich bei der Untersuchung choleraverdächtiger Dejektionen und von Darminhalt, selten in Betracht kommen dürfte — würden uns alle bisher genannten Hilfsmittel eventuell einmal im Stich lassen können.

Aus dieser Situation hat uns inzwischen R. Pfeiffer (204, 205) durch seine und seiner Mitarbeiter eingehenden Untersuchungen anscheinend befreit. Das von Pfeiffer angegebene und als spezifische Choleraeaktion beschriebene Differenzierungsmittel beruht auf der Thatsache, dass man durch Vorbehandlung gewisser Versuchstiere mit echten Cholerakulturen eine gewisse Immunität der Tiere erzielen kann, welche nur gegenüber den echten Choleravibrionen zur Geltung kommt, nicht aber gegenüber anderen Bakterien und auch nicht gegenüber den bislang bekannten choleraähnlichen Vibrionen. Aus dem Blute der immunisierten Tiere wird ein Serum abgeschieden, welches mit Choleravibrionen gemischt in die Bauchhöhle von Meerschweinchen injiziert, letztere innerhalb einer halben Stunde zur Auflösung bringt, während alle anderen Vibrionen dadurch gänzlich unbeinflusst bleiben.

Diese Differenzierungsmethode führt in die Bakteriologie ein ganz neues Mittel zur Unterscheidung bestimmter Bakterienarten ein, welches, falls die Pfeiffer'schen Befunde eine allgemeine Bestätigung finden sollten, für die Erledigung mancher bisher noch im Fluss befindlicher Fragen sehr wichtig werden dürfte.

Dass die Choleravibrionen in eiweissfreien Nährböden zu gedeihen vermögen und selbst in Wasser, dem gewisse anorganische Salze zugesetzt sind, wird weiter unten dargelegt werden ebenso, dass auf Kartoffeln, auch bei Zimmertemperatur Wachstum der Choleravibrionen eintritt, wenn die saure Reaktion der Kartoffeln beseitigt wird.

Von verschiedenen Seiten, so von Netter (185), E. Fraenkel (74), Fokker (71), B. Fischer (69), de Haan und Huysse (102) ist konstatiert worden, dass manche Choleravibrionen-Reinkulturen sterilisierte Milch koagulieren, und zwar ist dieser Prozess nach den letzgenannten Autoren, nicht wie Fokker annimmt, als eine Enzymwirkung zu erklären, sondern so, dass durch Zersetzung des Milchzuckers die Choleravibrionen Säure erzeugen, welche ein Ausfällen des Kaseins bewirkt. Cuprianow (38) und Gosio (89) fanden übrigens, dass die Choleravibrionen aus Milchzuckerlösungen linksdrehende Milchsäure produzieren, ebenso der Vibrio Metschnikoff und Finkler-Prior, von denen weiter unten noch die Rede sein wird, während der Vibrio Deneke rechtsdrehende Milchsäure erzeugt. Dionys Hellin (112) konnte feststellen, dass der Choleravibrio einmal als Alkalibildner fungieren kann, und zwar unter solchen Umständen, wo er oxydierend wirkt, während eine in seiner Kultur auftretende Säurebildung als Folge von Reduktionsvorgängen aufzufassen sei. Im Darm müssen nach diesem Autor die Choleravibrionen unter Sauerstoffabschluss reduzierend wirken und desshalb Säure bilden.

Über die Choleraeikulturen ist eine reichhaltige Litteratur entstanden, welche teilweise weiter unten eine Besprechung finden wird. Auf Kibitzeiern sollen nach Hovorka und Winkler (118) Choleravibrionen nicht, wohl aber der Finkler-Prior eine Verflüssigung bewirken.

Buchner (22), Neisser (182) und Bujwid (26) beobachteten, dass Jodoform in der Nähe von Cholerakulturen, z. B. im Reagensglas über einer Gelatinekultur angebracht, eine Wachstumshemmung der letzteren bedingt. Bujwid hält diese Erscheinung desshalb für differenzial-diagnostische Zwecke verwendbar, weil eine solche Wirkung auf andere Vibrionen nach seinen Beobachtungen nicht in demselben Maſse eintritt.

Fragen wir uns nun am Schlusse obiger Ausführungen: »Wie soll man bei der praktischen Ausführung der bakteriologischen Choleradiagnose verfahren«, so werden wir uns sagen müssen, dass nicht alle oben besprochenen Beobachtungen dabei stets verwertet werden können.

Für die Stuhluntersuchungen dürfte sich nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse folgendes Vorgehen empfehlen. Wenn Schleimflocken in dem zu untersuchenden Material zu finden sind, so werden diese zu den folgenden Untersuchungen isoliert, beim Fehlen derselben muss man sich mit der Untersuchung des durchschnittlichen Materials begnügen. Zuerst wird mit verdünnter Ziehl'scher Lösung ein Deckglaspräparat hergestellt und daraufhin untersucht, ob sich darin Häufchen gekrümmter Bakterien finden, welche, wie Koch (144) sagt, wie etwa Fische in einem langsam fliessenden Gewässer, sämmtlich in derselben Richtung neben und hintereinander angeordnet liegen. Bei einem derartigen Befunde allein kann man schon mit ziemlicher Sicherheit die Diagnose auf Cholera asiatica stellen.

Trotzdem wird man die noch zu beschreibenden Verfahren zur Anwendung bringen.

Ein Reagensglas mit Peptonlösung (1 % + ½ % Kochsalz) wird mit einer Schleimflocke infiziert und bei 37 ° C. bebrütet. Zweckmässig werden mehrere Peptonkulturen mit Schleimflocken aus verschiedenen Stellen des Darmes oder des Stuhles gleichzeitig angesetzt. Dieses gilt auch von den noch zu besprechenden Kulturen. Ausserdem wird ein Erlenmeyer'sches Kölbchen Peptonlösung mit etwa 5 ccm des zu untersuchenden Materials bei 37 ° bebrütet. Es werden Gelatine- und Agarplatten gegossen. Anstatt des gewöhnlichen Nähragars kann man sich auch des oben erwähnten Freymuth-Lickfett'schen oder des Deycke'schen Agars mit Vorteil bedienen. Die Alkaleszenz der gewöhnlichen Nährböden muss zweckmässig innerhalb einer Grenze liegen, welche 0,07 % bis 0,20 % wasserfreier Soda entspricht. Die Gelatineplatten werden bei einer Temperatur

von nicht unter 22 ° C. aufbewahrt. Natürlich muss der Schmelzpunkt der Gelatine entsprechend hoch liegen.

Die Peptonlösungen werden nach etwa 3 Stunden daraufhin untersucht, ob an der Oberfläche Vibrionen vorhanden sind, und ob eine abgegossene Probe davon auf Zusatz reiner verdünnter Schwefelsäure (1 : 4) eine Rotreaktion gibt. Nötigenfalls wird die Untersuchung nach etwa 6 Stunden und später nochmals wiederholt. Finden sich Vibrionen in den Peptonlösungen, so werden aus letzteren Gelatine- und Agarplatten angesetzt. Die anfangs angesetzten Agarplatten kann man nach 6stündiger Bebrütung bei 37 ° C. auf Anwesenheit von Choleravibrionen untersuchen, die Gelatineplatten können nach Ablauf von 8 bis 10 oder etwa 14 Stunden ebenfalls in Untersuchung genommen werden.

Die Untersuchung von Wasserproben und ähnlichem Material wird zweckmässig so vorgenommen, dass man soviel einer konzentrierten Pepton- und Kochsalzlösung zu 50 ccm der zu untersuchenden Probe setzt, dass aus derselben eine 1 %ige Pepton- — ½ %ige Kochsalzlösung resultiert. Die Probe wird etwa 3—10 Stunden bei 37 ° C. bebrütet und darauf ebenso weiter untersucht, wie es oben für Stuhluntersuchungen empfohlen worden ist. Zur Impfung der Platten wird eine kleine Öse von der Oberfläche der Vorkultur entnommen.

Nachdem der Ausbruch einer Choleraepidemie konstatiert ist, wird man bei klinisch ausgesprochen Fällen nicht des ganzen oben angegebenen Apparates bedürfen, sondern dann geben die Gelatineplatten allein in der Regel Befunde, welche sehr leicht zu beurteilen sind. Die Vor- und Nachläufer bei Epidemieen sind dagegen häufig schwer zu beurteilen, ebenso die Befunde bei Rekonvaleszenten und bei Gesunden oder diejenigen, welche sich bei der Untersuchung von Wasser etc. gelegentlich ergeben.

Unter solchen Verhältnissen wird man gut thun, gleichzeitig Reinkulturen von Choleravibrionen anzusetzen und die aus dem zu untersuchenden Material eventuell zur Entwickelung gekommenen Vibrionen in ihrem Verhalten sowohl in Peptonlösung bei 37 ° C., als auch auf Gelatineplatten mit den Choleravibrionen zu vergleichen. Man wird feststellen, ob die Form und die Beweglichkeit derselben in hängenden Tropfen und das Aussehen derselben im gefärbten Deckglaspräparat mit demjenigen der Choleravibrionen übereinstimmt, und prüfen, ob bei Zusatz verdünnter chemisch reiner Schwefelsäure zur Peptonkultur die oben beschriebene Nitrosindolreaktion auftritt.

Vor allem muss man darauf bedacht sein, möglichst frühzeitig eine Agarreinkultur der verdächtigen Vibrionen bei 37 ° C. zur Entwickelung zu bringen, und dieselbe daraufhin zu prüfen, ob sie phosphoresziert. Ist das nicht der Fall, so wird man die Agarkultur auf ihr Verhalten gegen die

oben beschriebene Pfeiffer'sche spezifische Choleraserumreaktion untersuchen. Fällt diese Reaktion positiv aus, so spricht nach dem jetzigen Standpunkt unserer Kenntnisse alles dafür, dass man es mit echten Choleravibrionen zu thun hat, während ein negativer Ausfall dieser Reaktion ebenso bestimmt gegen die Identität der fraglichen Vibrionen mit den Cholerabakterien spricht.

Ausser auf diese wichtigsten Kriterien wird man die vergleichende Untersuchung der fraglichen Vibrionen zweckmässig auf die übrigen oben beschriebenen Eigenschaften der Choleravibrionen ausdehnen.

## Versuche zur Beantwortung der Frage, ob der Koch'sche Choleravibrio und zwar nur dieser Parasit sich als constanter Begleiter von Choleraerkrankungen findet.

Eine im Jahre 1884 in Marseille ausbrechende Choleraepidemie gab van Ermengem (61) Gelegenheit bei mehr als 30 Cholerafällen den von Koch beschriebenen Vibrio stets nachzuweisen. Nicati und Rietsch (187) fanden den Koch'schen Vibrio ebenfalls in Marseille bei mehr als 20 Cholerafällen, Watson Cheyne (267) gelang der sichere Nachweis der Cholerabakterien in Paris bei allen untersuchten Fällen, ebenso bestätigte Doyen (52, 53) die Koch'schen Befunde. Schottelius (241) fand den Koch'schen Choleraerreger in Turin, de Simone (243) in Palermo, Canestrini und Mopurgo (28) in Padua, Tizzoni und Cattani (253) in Bologna, Cunningham (39) fand in Indien unter 28 Cholerafällen 26mal den Koch'schen Vibrio. Weisser und Frank (271) untersuchten Deckglaspräparate aus Stühlen von 90 in Indien vorgekommenen Choleraerkrankungen und fanden den Choleravibrio in 83 Präparaten. Die übrigen 7 Präparate waren verdorben und für die Untersuchung ungeeignet.

A. Pfeifer (202) und Gaffky (84) gelang es bei einer in Finthen und Gonsenheim ausgebrochenen kleinen Choleraepidemie den Koch'schen Vibrio nachzuweisen. A. Lustig (166) untersuchte in Triest 170 Cholerafälle und fand die Koch'schen Angaben stets bestätigt. Zäslein (281) gelang der Nachweis bei einer Choleraepidemie in Genua, Banti (6) in Florenz, und in Batavia wurde der Vibrio ebenfalls bei 30 untersuchten Cholerafällen gefunden.

Diese in den Jahren 1884 bis 1886 gebrachten zahlreichen Bestätigungen der Koch'schen Behauptung, dass sein Kommabakterium ein steter Begleiter der Cholera sei, sind inzwischen in den Jahren 1892—1894 überall, wohin die Cholera gedrungen war, durch noch viel zahlreichere Untersuchungen, die hier nicht einzeln besprochen werden können, ergänzt worden.

Die von R. Koch vertretene Ansicht, dass sein Vibrio sich in epidemiefreien Zeiten weder bei gesunden Personen noch bei Erkrankungen, die mit der Cholera nicht zusammenhängen, finde, ist gelegentlich der letztjährigen Epidemie durch tausendfältige Untersuchungen, welche angestellt waren, um festzustellen, ob die gefürchtete Seuche schon im Lande sei, als richtig befunden worden.

Der Einwand, welcher gegen die Untersuchungen erhoben worden ist, dass man ja auch jetzt nur das Cholera asiatica nenne, wo sich der Koch'sche Choleravibrio finde, ist dadurch hinfällig, dass der Verlauf der einzelnen untersuchten Erkrankungen und das Ausbleiben einer Epidemie die negativen bakteriologischen Befunde stets bestätigt hat.

Nach allen diesen Befunden wird wohl kaum ein Zweifel darüber bestehen bleiben können, dass der Nachweis des Vorhandenseins der Koch'schen Cholerabakterien mit aller Bestimmtheit für das Vorhandensein der Cholera asiatica spricht.

Wenn demnach das Vorhandensein der Koch'schen Choleravibrionen die Diagnose auf Cholera asiatica sichert, so bleibt noch die Frage zu beantworten, ob das Fehlen dieser Vibrionen als Beweis dafür anzusehen sei, dass es sich in gegebenem Falle nicht um Cholera asiatica handle.

Gerade in den letzten Jahren ist mehrfach behauptet worden, dass bei klinisch typischen, tödlich verlaufenden Cholerafällen, welche sich zu Epidemiezeiten ereigneten, der Nachweis der Choleravibrionen nicht gelungen sei.

Gegen diese Behauptung ist, wie wir weiter unten sehen werden, der Einwand erhoben worden, dass vielleicht die Zusammensetzung der verwandten Nährböden nicht geeignet gewesen sei.

Von einigen der oben citierten Forscher ist auch seinerzeit unumwunden erklärt worden, dass die Untersuchung bei der geringen Zahl der mit negativem Erfolg geprüften Fälle nicht ganz exakt gewesen sei.

Ohne Zweifel sind auch wohl eine Anzahl der negativen Fälle auf mangelhafte Untersuchung zurückzuführen. Da aber auch geübte Bakteriologen behaupten, dass sie unter Zuhülfenahme aller modernen Mittel Kommabakterien bei ausgesprochenen Cholerafällen nicht hätten finden können, oder sie einen Tag gefunden, am anderen Tage vermisst hätten, so muss der Ansicht beigepflichtet werden, dass man auf Grund eines einmaligen negativen Befundes nicht berechtigt ist, mit Bestimmtheit das Vorhandensein der Cholera asiatica auszuschliessen. Andererseits darf man nicht aus dem Auge lassen, dass die genannten Vorkommnisse als grosse Seltenheiten aufzufassen sind. Wenn alle Untersuchungsfehler ausgeschlossen werden, darf man schon einen einmaligen negativen Befund mit grosser Wahrscheinlichkeit dahin deuten, dass es sich im betreffenden

Falle nicht um Cholera asiatica handelt. Dass es sich aber trotzdem empfiehlt, gegebenenfalls die Untersuchung zu wiederholen, braucht kaum gesagt zu werden.

Es ist nun die Frage zu beantworten, ob ausser den Choleravibrionen noch andere Mikroorganismen oder sonstige Lebewesen konstant bei der Cholera asiatica gefunden werden.

R. Koch hatte, wie oben ausgeführt worden ist, ausser im Darm, in den Organen frühzeitig sezierter Choleraleichen keinerlei Mikroorganismen oder Lebewesen gefunden.

Dagegen haben eine Anzahl anderer Autoren positive Befunde mitgeteilt.

Zumeist gaben sie an, Koch'sche Choleravibrionen gefunden zu haben. Nur Emmerich (59) hat einen Bazillus, welchen er neapolitanus nannte, gelegentlich einer Choleraepidemie in Neapel in mehreren Organen einer Anzahl von Choleraleichen gefunden. Da Emmerich annahm, dass bei der Cholera asiatica die Lungen als die Infektionspforte anzusehen seien, so glaubten er und auch Buchner (23), nachdem sich der Bacillus neapolitanus vorwiegend in den Lungen, ausserdem aber auch im Darm in grösserer Zahl als der Koch'sche Vibrio gefunden hatte, dass der Bacillus neapolitanus als der echte Choleraerreger anzusehen sei.

Der normale Darminhalt weist nun bekanntlich soviele Mikroorganismen auf, dass man nach dem gefärbten Präparat annehmen könnte, dass derselbe überhaupt nur aus einem Gemisch von Bakterien und zwar von der verschiedenartigsten Gestalt und Grösse bestehe. Bei der Cholera asiatica verschwinden diese Bakterien in vielen Fällen so vollständig, dass man überhaupt nur Koch'sche Vibrionen im gefärbten Präparat aus dem Darminhalt sieht. Auch der Bacillus coli communis, einer der normalen Darmbewohner, zu dessen Gruppe nach allen vergleichenden Untersuchungen auch der Bacillus neapolitanus zu gehören scheint, teilt in der Regel dieses Schicksal der übrigen gewöhnlichen Darmbakterien. Bei vielen Fällen von Cholera asiatica kommt allerdings ein Gemisch von Coli communis und Kochschen Vibrionen in den Kulturen zur Entwickelung.

Es ist nun weiter eine bekannte Thatsache, dass alsbald nach erfolgtem exitus ein Auswandern der im Darm vorhandenen Bakterien in die übrigen Organe stattfindet. Da bei frisch sezierten Leichen von Fällen, wo der Tod auf der Höhe der Krankheit erfolgte, in keinem Falle Bakterien in anderen Organen, als in dem Darm gefunden wurden, so erscheint die Annahme gerechtfertigt, dass bei den von der Regel abweichenden, namentlich bei den erwähnten Emmerich'schen Befunden, entweder die Sektion zu spät vorgenommen wurde, oder dass es sich um Fälle handelte, bei

denen, infolge der beim späteren Verlauf der Krankheit eintretenden Darmulcerationen, eine Einwanderung der Bakterien in die übrigen Organe erfolgt war.

Tizzoni und Cattani (253) fanden Choleravibrionen in der arachnoidalen Flüssigkeit und im Blute, ebenso fand sie Zäslein (281) in anderen Organen ausser dem Darm. B. Fischer (69) fand die Koch'schen Vibrionen in der Leber, in den Lungen und der Milz einer Choleraleiche.

Diatroptoff (48), Babes (5), Doyen (53), Rekowsky (219), Lesage et Macaigne (155) und Rommelaire (224) hatten ähnliche Befunde. Diatroptoff lässt bei einer Besprechung dieser Befunde ebenfalls die Frage offen, ob diese Beobachtungen nicht als postmortale Erscheinungen zu deuten seien.

Wiltschur (276) hat in 70 Fällen von Cholera asiatica ein bipolares Stäbchen gefunden, welches die Gelatine energischer verflüssigte als der Koch'sche Vibrio, und welches nach wiederholtem Überimpfen ganz die Form und sonstigen Eigenschaften des Koch'schen Choleravibrio annahm. Wiltschur spricht also dem Koch'schen Vibrio seine ätiologische Bedeutung nicht ab, sondern er tritt nur dafür ein, dass die Vibrionen eine ganz bedeutende Veränderlichkeit aufweisen.

Ähnliche Befunde haben Celli und Santori (32) bei 12 Cholerafällen gehabt. Die von ihnen gefundenen Mikroorganismen erschienen allerdings von vornherein als Vibrionen, jedoch wichen sie anfangs in verschiedenen Eigenschaften von den Koch'schen Vibrionen bedeutend ab, und nahmen erst später ein mehr typisches Verhalten an.

Bordoni-Uffreduzzi und Abba (13) und R. Claussen (35) haben ähnliche atypische Befunde bekannt gegeben.

Gegenüber den zahlreichen typischen, den Koch'schen Angaben durchaus entsprechenden Befunden, können die wenig zahlreich oben erwähnten Befunde, die möglicherweise zum Teil auf die Überimpfung der Mikroorganismen auf ungünstige Nährböden oder ähnliche Einflüsse zurückzuführen sind, vorläufig für die Beurteilung unserer Fragen wenig ins Gewicht fallen.

Ebensowenig sind die von Cunningham, welcher 10 Arten von Vibrionen bei Cholerafällen gefunden haben wollte, gegen die Koch'schen Befunde erhobenen Einwände als stichhaltig anzusehen, nachdem Nachuntersuchungen von Hueppe (123) und Friedrich (80) ergeben haben, dass die Vibrionen Cunninghams alle einer Art angehören, die als identisch mit den Koch'schen Cholerabakterien anzusehen ist.

Es scheint sich aus den bisher vorliegenden Erfahrungen demnach mit genügender Sicherheit zu ergeben, dass andere Mikroorganismen als

der Koch'sche Vibrio bei Cholera nicht konstant vorkommen, und dass das Vorkommen der Koch'schen Choleravibrionen bei den Erkrankten und Gestorbenen ausschliesslich im Darminhalt und das Fehlen derselben in anderen Organen die Regel bildet. Bei den beobachteten Ausnahmen hiervon ist es noch nicht als genügend erwiesen anzusehen, dass es sich nicht um ein postmortales oder sekundäres Auswandern der Vibrionen aus dem Darm handelt.

Die kürzlich von Kowalski (150) angeregte Frage, ob der von ihm als Spirillum hachaizicum benannte, oben bereits erwähnte Mikroorganismus als in Beziehung zur Cholera asiatica stehend anzusehen sei — eine Frage, zu der inzwischen bereits Abel (1), Aufrecht (4) Rechtsamer (217), Escherich (65), Lubarsch, Lustig und de Giaxa (167) und Theobald Smith Stellung genommen haben, — ist als noch im Fluss befindlich anzusehen. Dieselbe wird sich in Bestätigung der Annahme einiger der genannten Autoren nach den bezüglichen Erfahrungen, die in unserem Institut hierüber gemacht worden sind, höchstwahrscheinlich dahin erledigen, dass dieses Spirillum zur Cholera asiatica in einer spezifisch ursächlichen Beziehung nicht steht.

## Zur Frage der Tenacität der Choleravibrionen.

Weiter oben ist dargelegt worden, dass von Gegnern der Koch'schen Choleratheorie, selbst bei Anerkennung des konstanten Vorkommens der Choleravibrionen bei Choleraerkrankungen, deren ätiologische Bedeutung für die Cholera asiatica mit der Begründung bestritten wird, dass die Vibrionen solche Eigenschaften entbehrten, welche durch die beobachtete epidemische Verbreitungsart der Cholera asiatica postuliert würden. Namentlich wurde der Nachweis von Dauerformen verlangt. Zahlreiche Versuche sind zum Nachweise solcher Gebilde ausgeführt. Andere Versuche gingen darauf hinaus, nachzuweisen, dass die Vibrionen auch ohne Dauerformen zu bilden, gegenüber äusseren Einflüssen nicht so empfindlich seien, wie anfangs angenommen wurde.

Was die Dauerformen anbetrifft, so hat eine Reihe von Forschern geglaubt, solche in Reinkulturen von Choleravibrionen gefunden zu haben.

Ferran (66) glaubte endogene Sporenbildung beobachtet zu haben. Die freigewordenen Sporen sollten nach diesem Autor maulbeerförmige Körper oder Eier bilden, welche ihrerseits Vibrionen hervorstiessen.

Raptschewski (246) hielt die Ferran'schen Gebilde für Involutionsformen. Van Ermengem (62) sah Anschwellungen an den Choleraspirillen, die er Arthrosporen vergleichbar und für reproduktive Gebilde hielt. Hueppe (119) sah im Verlaufe von Choleraspirillen

Kügelchen auftreten und dreimal glaubte er beobachtet zu haben, dass Stäbchen hiervon auswuchsen, die sich später krümmten. Er hielt die Gebilde für Gliedersporen. De Simone (243) meinte, die Hueppe'schen Gebilde möchten morphologisch Arthrosporen ähnlich sehen, physiologisch hätten sie nicht dieselbe Bedeutung, denn sie vertrügen weder das Austrocknen noch das Erwärmen auf 100°. Nicati und Rietsch (188) schliessen sich diesem Urteil an, während Gruber (91) die Hueppe'sche Ansicht teilt, indem er annimmt, dass es dabei nicht erforderlich sei, dass die Gebilde das Austrocknen vertrügen.

Macleod und Milles (171) sahen an Vibrionen, welche 3 Tage in Gelatine gewachsen waren, helle Punkte und solche Kulturen vertrugen das Austrocknen 48 Stunden lang. Berckholz (8), der sich eingehend mit der Frage über etwaige Sporenbildung bei Choleravibrionen beschäftigte, hat keine Bedingungen auffinden können, unter welchen sich Dauerformen bildeten. Allerdings können nach diesem Autor unter Umständen Verhältnisse bedingt werden, wodurch die Vibrionen sich längere Zeit gegen Austrocknen halten.

Als Ergebnis aller dieser Beobachtungen darf man annehmen, dass der einwandfreie Beweis, dass die Choleravibrionen Dauersporen bilden. bis zur Zeit noch nicht erbracht ist.

Andererseits ergibt sich aus den untenerwähnten Berichten, dass die Widerstandsfähigkeit der Koch'schen Choleravibrionen gegen äussere Einflüsse eine beträchtlich grössere ist, als früher angenommen wurde.

Nach den epidemiologischen Beobachtungen soll die Verbreitung der Cholera durch direkte Ansteckung bereits in einer sehr grossen Zahl von Fällen bewiesen worden sein. Ausser dieser unmittelbaren Ansteckung kommt die Übertragung durch Nahrungsmittel in Betracht, welche durch Insekten oder sonstwie mittelbaren oder unmittelbaren Verunreinigungen durch Cholerastühle ausgesetzt waren. Vor allem aber ist auf die Verbreitung der durch Choleradejektionen in Wasser gelangten Vibrionen Rücksicht zu nehmen.

Das in Europa beobachtete zeitliche Vorwiegen der Cholera im Spätsommer und Herbst soll gerade auf die zu dieser Zeit für die Verbreitung der Vibrionen günstigen hohen Temperatur und auf das Vorhandensein der Insekten zurückzuführen sein. Ausserdem kommt der Genuss grösserer Mengen Wasser in den heissen Jahreszeiten und Diätfehler in Form des Genusses von rohem, vielfach unreifem Obst für diese Jahreszeiten in Betracht. Die Verbreitung der Cholera durch beschmutzte Wäsche und durch eingetrocknete Cholerastühle sind früher vielfach Gegenstand der Erörterung gewesen. Es kommt hinzu die Annahme der Verbreitung der Cholera durch anscheinend gesunde Bakterienträger, ferner durch Rekon-

valeszenten oder durch Leute, welche als einzige Symptome der Cholera leichte Diarrhöen zeigen.

Alle diese durch epidemiologische Beobachtungen angeregten Punkte haben im Laufe des letzten Dezenniums, vor allem aber während der letzten Jahre den Ausgangspunkt für ganz ausserordentlich zahlreiche experimentelle Untersuchungen gebildet.

Nach der Auffassung von R. Koch ist für Europa bekanntlich der Mensch als der eigentliche Träger und Reproduzent des Infektionskeims anzusehen. Durch direkte Übertragung des Cholerakeims von Mensch zu Mensch oder gelegentlich durch Vermittelung anderer Medien wie Wasser etc., kann sich der einmal eingeschleppte Keim auch in unserem Klima eine Reihe von Jahren halten. Für die Erklärung der Entstehung mancher Einzelepidemieen mussten nach den Koch'schen Ideen gesunde Menschen oder kaum merklich Erkrankte als Bindeglied angenommen werden. Bis zum Jahre 1893 fehlte für diese Annahme jedoch jede experimentelle Grundlage. Gelegentlich der Winterepidemie 1892/93 gelang es aber im Hygienischen Institut zu Hamburg in einer ganzen Reihe von Fällen bei den gesunden Haus- oder Schiffsgenossen Cholerakranker das Vorhandensein des Koch'schen Choleravibrio nachzuweisen. Die Bedeutung dieser Befunde wurde anfangs von vielen Seiten verkannt, und dieselben wurden einerseits Ausgangspunkt heftiger Angriffe gegen die Koch'sche Choleratheorie, andererseits zweifelte man an der Echtheit der gefundenen Vibrionen. Es konnten die Befunde jedoch in solchem Maſse weiter bestätigt werden, dass bei einigen Familien fast die gesamten Mitglieder mit Choleravibrionen behaftet gefunden wurden, in anderen bis zur Hälfte der Hausbewohner.

Im ganzen wurden im genannten Institut bei 28 gesunden Personen, die mit Cholerakranken zusammengelebt hatten, die Choleravibrionen nachgewiesen. Hierbei sind nur die Fälle mit festem oder breiigem Stuhl gezählt; selbst die leiseste Diarrhoe oder sogar die Fälle, wo dünnbreiiger Stuhl erhalten wurde, sind bei dieser Berechnung nicht in Betracht gezogen.

Die Bakterienträger wurden zum Teil alsbald nach erbrachtem Nachweis des Vorhandenseins von Vibrionen in ihrem Stuhle ins Krankenhaus gebracht, wo bei den ersten Fällen unsere Befunde nicht bestätigt werden konnten. Später gelang es aber auch dort, wie Rumpel (227) mitgeteilt hat, die Vibrionen bei Gesunden nachzuweisen.

Die nächste wichtige Frage, welche gelegentlich der letztjährigen Epidemie eine ganz unerwartete Beantwortung gefunden hat, ist die über die Dauer des Vorkommens der Vibrionen bei Cholerarekonvaleszenten.

Diese Frage findet sich in einer grossen Reihe von Arbeiten erörtert. Michailow (178) fand die Vibrionen 10 Tage nach der Erkrankung,

Canon, Lazarus und Pielicke (29) nach 8 Tagen, Guttmann (100) nach 10 Tagen, Rommelaire (224) nach 47 Tagen, B. Fischer (69) nach 16 Tagen, Kolle (146) nach 4—8 Tagen, Dunbar (54) nach 10 Tagen. Hieraus ergibt sich die praktisch sehr wichtige Thatsache, dass von der Cholera Genesene selbst $1^1/_2$ Monate nach der Erkrankung noch die Ursache einer erneuten Ansteckung werden können.

Durch diese und die vorhergehenden Befunde wird manche epidemiologische Beobachtung, die bislang durch die Kenntnis, welche wir über die Biologie der Choleravibrionen besassen, durchaus nicht erklärt werden konnte, verständlich und vereinbar mit der Koch'schen Choleratheorie.

In Betreff der Dauer der Ansteckungsfähigkeit der Choleradejektionen ist man durch die Untersuchungen der letzten Jahre auch zu Beobachtungen gelangt, welche zeigen, dass der Choleravibrio sich in derartigem Material weit länger lebensfähig erhält, als man früher glaubte annehmen zu dürfen.

Nicati und Rietsch (188), Gruber (91), Kitasato (129) und Uffelmann (255) konnten bei ihren Versuchen schon nach einem, bezw. zwei oder drei Tagen aus Cholerastühlen resp. aus Fäces, denen sie Reinkulturen von Cholerabakterien beigemischt hatten, die letzteren nicht mehr zur Entwickelung bringen. Gruber (91) war es allerdings gelungen, aus einem 15 Tage alten Cholerastuhl Choleravibrionen zu isolieren, Schiller (238) konnte aus einem Gemisch von Koth und Urin, dem er Choleravibrionen zugesetzt hatte, letztere zuletzt nach 14 Tagen nachweisen und Karlinski (126) brachte sie aus einem 28 Tage alten Cholerastuhl zur Entwickelung. Dagegen konnte Kaupe (127), welcher die letztgenannten Befunde einer Nachprüfung unterziehen wollte, schon nach 24 Stunden die Choleravibrionen, die er Fäces beigemischt hatte, daraus nicht mehr zur Entwickelung bringen. Lubarsch (161) fand in einem 22 Tage alten Cholerastuhl noch entwickelungsfähige Vibrionen, und Dunbar (54) konnte bei einer grösseren Versuchsreihe nach 76, 143 und 163 Tagen noch Choleravibrionen aus den bei Zimmertemperatur oder im Eisschrank aufbewahrten Cholerastühlen zur Entwickelung bringen. In Peptonlösungen, die mit Cholerastühlen infiziert worden waren, fanden sich sogar mehrfach nach reichlich 8 Monaten noch entwickelungsfähige Choleravibrionen.

Wenn wir nach allen diesen mitgeteilten Befunden über die Tenacität der Choleravibrionen zu der Ansicht gelangt sind, dass sich ein guter Teil der epidemiologischen Beobachtungen über die Verbreitungsart der Cholera, die bei der früher angenommenen geringen Widerstandsfähigkeit der Vibrionen rätselhaft und mit der Koch'schen Choleratheorie unvereinbar erschienen, nunmehr auch ohne den gelungenen Nachweis des Vorhandenseins von Dauerformen, ohne Zwang mit der Annahme der ätio-

logischen Bedeutung der Koch'schen Choleravibrionen erklären lassen, so dürften die folgenden experimentellen Beobachtungen noch einen weiteren Beitrag zur Befestigung dieser Ansicht bringen.

Man darf nach allen bislang gemachten Erfahrungen wohl annehmen, dass die direkte Ansteckung von Person zu Person bei Cholera nicht so die Regel bildet wie bei manchen anderen Infektionskrankheiten. Es findet sich eben nur bei einer gewissen Prozentzahl der Bevölkerung der Grad von Unreinlichkeit, der für eine solche nur durch die Dejektionen mögliche Übertragung erforderlich ist.

Vielmehr wird für gewöhnlich wohl der Ausbruch grösserer Epidemieen so zu erklären sein, dass die Choleravibrionen in einem bestimmten Medium suspendiert, gleichzeitig von vielen Menschen aufgenommen werden.

Die bei manchen Choleraausbrüchen beobachteten Umstände scheinen die Annahme der Möglichkeit einer Vermehrung der Choleravibrionen ausserhalb des menschlichen Körpers auch in unserem Klima nahezulegen.

Da man anfangs glaubte, dass die Choleravibrionen recht anspruchsvoll in Bezug auf den Nährboden seien, und dass sie z. B. schon in stark verdünnter Bouillon sich nicht vermehrten, dass bei Temperaturen, die unter 16° C. lägen, überhaupt eine Entwickelung derselben nicht stattfände und dass sie namentlich in der Konkurrenz mit anderen Mikroorganismen stets schnell zu Grunde gingen, so wollte es scheinen als ob in dem nördlichen Europa und besonders während der kälteren Jahreszeiten jede Möglichkeit einer Existenz oder gar einer Vermehrung der Koch'schen Vibrionen ausserhalb des menschlichen Körpers von vornherein ausgeschlossen wäre.

Inzwischen ist nun festgestellt worden, dass der Choleravibrio weit anspruchsloser ist, als man angenommen hatte.

Nach den Beobachtungen von Uschinsky (259), Brieger und Cohn (17), Voges (264) und C. Fraenkel (75), Maassen (169) und anderer Autoren wachsen und vermehren sich die Choleravibrionen selbst in Nährböden, welche Eiweiss garnicht enthalten und ausserordentlich einfach zusammengesetzt sind. Z. B. genügt nach C. Fraenkel ein Zusatz von 4‰ asparaginsaurem Natron zu Wasser, um eine Vermehrung der Vibrionen anzuregen. Trenkmann (254) beobachtete sogar eine Vermehrung der Choleravibrionen in sterilem Wasser, dem er lediglich Kochsalz zugesetzt und in nicht sterilem Wasser, dem er einige Spuren Schwefelnatrium beigemengt hatte.

Während man früher angenommen hatte, dass der Choleravibrio auf Kartoffeln nur bei 37° wachse, bei Zimmertemperatur dagegen nicht, hat sich nach den übereinstimmenden Beobachtungen von Krannhals (151),

Voges (265) und B. Fischer (69) ergeben, dass, sofern die Kartoffeln nicht saure Reaktion aufweisen und namentlich, wenn sie in Salzlösung gekocht sind, auch bei Zimmertemperatur ein reichliches Wachstum darauf erfolgt.

Es hat sich ferner gezeigt, dass die Vermehrung der Choleravibrionen auch bei Temperaturen vor sich geht, die unter der früher angenommenen niedrigsten Grenze von 16° C. liegen. Selbst bei 8° C. ist noch eine Vermehrung der Choleravibrionen konstatiert worden.

Bekanntlich sind eine Reihe von Choleraübertragungen durch Vermittelung der Milch beobachtet worden. Dieses hat die Anregung zu zahlreichen Untersuchungen darüber gegeben, wielange Choleravibrionen in ungekochter Milch entwickelungsfähig blieben. Die Untersuchungen sind vielfach ohne Zuhülfenahme der neueren Untersuchungsmethoden gemacht worden und haben infolge der Schwierigkeiten, die der hohe Bakteriengehalt der ungekochten Milch in der Regel solchen Versuchen entgegenstellt, wahrscheinlich zumeist eine zu geringe Lebensdauer der Vibrionen ergeben. Kitasato (130) fand, dass die Choleravibrionen aus der Milch verschwanden, sobald diese sauer wurde, Cunningham (43) beobachtete in der gewöhnlichen Marktmilch auch ein rapides Zugrundegehen der Choleravibrionen; in steriler Milch ein gutes Wachstum derselben. Hesse (113) fand 12 Stunden nach erfolgter Infektion in roher Milch entwickelungsfähige Choleravibrionen, Weigmann und Zirn (269) nach 16 Stunden, Uffelmann (256) nach 30 Stunden, Heim (111) nach 6 Tagen, nachdem die Milch schon stark sauer geworden war.

Nach diesen Beobachtungen ist die Möglichkeit der gleichzeitigen Infektion zahlreicher Personen durch Vermittlung der Milch ohne Zweifel als bewiesen anzusehen. Denn wenn auch die Zahl der absichtlich in ungekochte Milch eingebrachten Cholerakeime von Stunde zu Stunde abnimmt, so darf man doch nicht vergessen, dass es sich um ein Kontagium handelt, welches auf einen günstigen Boden, wie z. B. in den disponierenden menschlichen Verdauungstraktus gebracht, eine ganz erstaunliche Vermehrungsenergie entwickelt.

Zahlreiche Beobachtungen sind bekannt gegeben worden, nach welchen die Cholera unzweifelhaft durch Vermittelung verschiedener Nahrungsmittel, wie z. B. Butterbrot, Fleischwaren, Konfekt, Früchte und Gemüse, Fische etc., auf einzelne Personen, Familien, Schiffsbesatzungen u. s. w. übertragen worden sein soll.

Da bekanntlich von einer grossen Reihe von Forschern ganz besonders auf die individuelle Disposition zur Choleraerkrankung hingewiesen worden ist, die durch Diätfehler geschaffen wird, so muss man gerade bei Beurteilung der vermittelnden Rolle, welche Nahrungsmittel spielen können

oder gespielt haben, sehr vorsichtig sein. Solche Fälle allerdings, in denen bewiesenermaſsen die Cholera auf Schiffen ausbrach, deren Besatzungen keinerlei Verkehr mit dem von einer Choleraepidemie heimgesuchten Land hatten, lassen kaum eine andere Erklärung zu, als die, dass die Nahrungsmittel, die von Eingeborenen in Böten an die Schiffe herangefahren wurden Träger des Ansteckungsstoffes waren.

Autoren wie Hesse (114), Heim (111), Babes (5), Friedrich (81), Pachomoff (192), Laser (152), Celli (33), Dunham (57), Uffelmann (256), Weyl (237), Pick (212), C. Fraenkel (76), Heider (108) Wernicke (272) haben nun unter den verschiedenartigsten Versuchsbedingungen Beobachtungen über die Lebensdauer der Choleravibrionen auf Nahrungs- und Genussmitteln angestellt. Auf die Ergebnisse im Einzelnen kann hier nicht eingegangen werden, dieselben müssen in den citierten Arbeiten eingesehen werden. Friedrich (81), welcher diese Versuche bislang in der ausgedehntesten Weise angestellt hat, bringt eine nahezu vollständige Übersicht über die hierhergehörigen Versuche anderer Autoren. Es sei aus dem sehr umfangreichen vorliegenden Material nur hervorgehoben, dass die Choleravibrionen im allgemeinen am längsten entwickelungsfähig bleiben, wenn die Nahrungsmittel vor direktem Sonnenlicht geschützt, in kühlen, feuchten Räumen aufbewahrt werden.

Unter solchen Umständen findet man, dass die Lebensfähigkeit derselben auch auf nicht sterilisiertem, an saprophytischen Bakterien sehr reichem Material sehr lange erhalten bleibt.

Auf die Oberfläche von Kirschen verimpfte Choleravibrionen wurden von Friedrich noch nach 5 Tagen in entwickelungsfähigem Zustande vorgefunden. Auf Johannisbeeren nach 7 Tagen, auf Trauben nach 4 Tagen, auf Kürbissen nach 10 Tagen, auf Blaukraut nach 20 Tagen. Auf der Schnittfläche von bestimmten Birnen fanden sich die Cholervibrionen noch nach 4 Tagen entwickelungsfähig, auf Schnittflächen von Äpfeln nach 7 Tagen (nach Celli noch nach $2^1/_2$ Monaten), auf Schnittflächen von Gurken nach 7 Tagen, von Kürbissen nach 14 Tagen; in Getränken wie Kakao noch 7 Tage, Kaffee 1 Stunde, Münchener Bier 2 Stunden, Pilsener Bier 1 Stunde, Rotwein 10 Minuten.

Auf Fischen war der Nachweis schwierig und gelang nur noch nach einem Tage, auf Kaviar gelang es Heider noch 12 Tage nach der Impfung lebensfähige Vibrionen nachzuweisen, auf Konfekt fand Friedrich solche nach 5 Stunden, auf angefeuchteten Cigarren nach 4 Stunden.

Nach den durch direkte Beobachtungen und experimentelle Versuche über die Lebens- und Entwickelungseigenschaften des Choleravibrio gemachten Erfahrungen musste man schliessen, dass dieser zwar im Verdauungstraktus des disponierten Menschen alle Bedingungen findet, um sich ungehindert

und ausserordentlich energisch zu vermehren, alle anderen dort vorhandenen Mikroorganismen zeitweilig zu vertreiben und 5—10 Tage oder noch länger die Alleinherrschaft zu bewahren. Ausserhalb des menschlichen Körpers mussten aber nach den Ergebnissen früherer Versuche durch Kälte, Trockenheit, direktes Sonnenlicht, durch die Konkurrenz mit anderen Bakterien, durch Mangel an geeigneten Nährstoffen, durch Einwirkung von Säure und sonstigen schädlichen Einflüssen, ein baldiges Absterben der Vibrionen unausbleiblich bewirkt werden. Die Ergebnisse der folgenden Arbeiten zeigen dagegen, dass auch die vernichtende Wirkung dieser Faktoren auf die Choleravibrionen überschätzt worden ist.

Über die Einwirkung des Austrocknens auf Choleravibrionen haben unter anderen Berckholz (8), Hesse (115), William (275) und Uffelmann (257) Versuche angestellt. Bei der Bedeutung der viel besprochenen Choleraübertragungen durch Vermittelung von Wäsche kommen die Ergebnisse dieser Untersuchungen in Betracht, ebenso bei der von manchen Autoren angenommenen Verbreitung der Cholera durch Verstäubung und in gewissem Mafse auch bei der Übertragung durch Insekten.

Über das Verhalten der Choleravibrionen speziell an Fliegen haben einige Autoren höchst interessante Versuche angestellt. Während Simmonds (242) entwickelungsfähige Choleravibrionen an Fliegen nachweisen konnte, $1^1/_2$ Stunden nachdem sie mit Choleramaterial in Berührung gekommen waren, konnten Tizzoni und Cattani (253) solche aus Fliegen gewinnen, die in Cholerakrankensälen gefangen waren. Sawtschenko (235) fütterte Fliegen mit Choleramaterial und untersuchte später den Darminhalt unter allen Kautelen, wo er sogar nach 14 Tagen noch entwickelungsfähige Choleravibrionen nachweisen konnte. Diese letzteren Ergebnisse, die auf eine Vermehrung der Choleravibrionen im Fliegendarme hinweisen, würden bei weiterer Bestätigung in ihrer epidemiologischen Bedeutung gewiss nicht zu unterschätzen sein. Berckholz (8) konnte an Seidenfäden, die unter gewissen Bedingungen getrocknet waren, bis zu 86 Tagen nach der Infektion derselben mit Choleravibrionen diese noch entwickelungsfähig nachweisen. Die längste von Kitasato (131, 132) an Seidenfäden beobachtete Lebensdauer betrug 13 Tage. Hesse (115) fand an infiziertem und dann getrocknetem Shirting nach etwa 24 Stunden, Guyon (101) auf Deckgläschen, auf denen choleravibrionenhaltiges Material an der Luft eingetrocknet war, nach 3 Tagen keine Choleravibrionen mehr, dagegen hielten sie sich in den im Exsicater auf Deckgläschen eingetrockneten Tropfen 120 Tage entwickelungsfähig. William beobachtete in mit Choleravibrionen infiziertem Staub und Sand ein Absterben der Vibrionen innerhalb $^1/_2$—3 Stunden, Uffelmann fand dagegen noch nach 3 Tagen in Kehricht, Gartenerde und weissem Sand die in diesem Material dem

Austrocknen ausgesetzten Choleravibrionen lebensfähig. In eingetrocknetem Kot fand dieser Forscher sie noch nach 6 Tagen entwickelungsfähig.

Gegen Erwärmung sind die Choleravibrionen nach übereinstimmenden Versuchsergebnissen von Forster (73), Kitasato (131, 132) und anderen Autoren sehr empfindlich; sie starben nach 10 Minuten langem Erwärmen auf 60° C. anscheinend sicher ab.

Dagegen ist die Widerstandsfähigkeit derselben gegen Kälte, welche für das Überwintern der Epidemieen in unserem Klima möglicherweise von grosser Wichtigkeit ist, eine recht beträchtliche. Nach Uffelmann (258) hielten sie sich bei Temperaturen bis zu 24,8° C. unter dem Gefrierpunkte 4 Tage lang, Renk (258) fand sie bei Temperaturen bis —7° C. allerdings schon nach 5 Tagen abgestorben, und Abel (2), dass sie nach dreitägigem Aufbewahren bei —20° C. schon zu Grunde gegangen sein konnten. In einem Cholerastuhl, welcher bei 0° C. aufbewahrt worden war, fand Dunbar (54) noch nach 20 Tagen entwickelungsfähige Choleravibrionen. Von Wunkow (278) und Weiss (270) sind Versuche in derselben Richtung angestellt worden, welche im wesentlichen die obigen Befunde bestätigen.

Schliesslich sei erwähnt, dass die von Kitasato (133) konstatierte Empfindlichkeit der Choleravibrionen gegen Säuren und Vorliebe für alkalische Nährsubstrate durch alle bezüglichen Nachuntersuchungen bislang bestätigt worden sind.

Die Annahme, dass Choleravibrionen im Zusammenleben mit schnell wachsenden Saprophyten bald überwuchert würden, konnte Kitasato (134) durch ausgedehnte experimentelle Versuche nicht bestätigen. Vielmehr gingen zahlreiche von ihm mit Cholerareinkulturen zusammengebrachte andere Mikroorganismen im Kampf mit den Choleravibrionen früher oder später zu Grunde. Gabritschewsky und Maljutin (82) fanden in Bestätigung früherer Angaben anderer Autoren, dass eine Anzahl von ihnen geprüfter Mikroorganismen in sterilisierten Nährböden, in denen Choleravibrionen gewachsen waren, nicht gediehen.

Als letzter Punkt in der Frage, ob die bislang beobachteten Eigenschaften des Choleravibrio in Einklang zu bringen sind mit der epidemiologisch beobachteten Verbreitungsweise der Cholera, ist das Verhalten desselben in Wasser zu besprechen.

Bekanntlich sind bei allen Zügen, welche die Cholera ausserhalb ihres endemischen Bezirkes unternommen hat, unverkennbare Beziehungen derselben zu den Flussläufen zu verzeichnen gewesen. Die Seuche folgte dem Laufe der Flüsse, die Flussbewohner wurden in erster Linie und am stärksten befallen und vielerorts liessen sich die Seuchenausbrüche nur durch den Zusammenhang mit der jeweiligen Wasserversorgung erklären.

Es muss uns deshalb zunächst interessieren zu wissen, welche experimentellen Befunde vorliegen zur Beantwortung der Frage, wielange in Wasser suspendierte Choleravibrionen sich eventuell in diesem Medium lebensfähig erhalten können und ob und unter welchen Bedingungen sie sich darin eventuell sogar zu vermehren vermögen.

Eine ganze Reihe der weiter oben mitgeteilten Beobachtungen deuteten bereits darauf hin, dass auch in dieser Richtung eine hinreichende Tenacität und Anspruchslosigkeit des Choleravibrio zu erwarten steht, um allen Anforderungen zu genügen, welche die epidemiologischen Beobachtungen unter Zugrundelegung der Ansicht, dass der Koch'sche Vibrio der Erreger der Cholera asiatica sei, voraussetzen.

Nicati und Rietsch (189) konnten im Brunnenwasser 30 Tage, im Hafenwasser von Marseille 81 Tage nach erfolgter Infektion noch lebensfähige Choleravibrionen in demselben nachweisen. In destilliertem, sterilem Wasser fanden Canestrini und Morpurgo (28) 73 Tage, Santi-Sirena (234) länger als 1 Jahr, in sterilem Brunnenwasser Wolffhügel und Riedel (280) 7 Monate nach erfolgter Infektion noch entwickelungsfähige Choleravibrionen. In nicht sterilisiertem Wasser gestaltet sich der sichere Nachweis der Choleravibrionen bedeutend schwerer, infolge der hier eintretenden überaus starken Entwickelung von Saprophyten. Cunningham (42) gelang dieser Nachweis in schmutzigem Wasser am 9. Tage zuletzt, Santi-Sirena (234) in nicht sterilem Meerwasser zuletzt nach 4 Tagen, in Brunnenwasser nach 6 Tagen, Uffelmann (256) im Wasser der Oberwarnow nach 6 Tagen. Dunbar (54) konnte bei verschiedenen Versuchen mit nicht sterilem Hamburger Hafenwasser, dem Choleradejektionen oder Reinkulturen von Choleravibrionen beigemengt waren, nach 16, 18 und 25 Tagen entwickelungsfähige Choleravibrionen nachweisen. Diese Ergebnisse zeigen auf das deutlichste, dass die Haltbarkeit der Vibrionen in Wasser eine genügend lange ist, um die Verseuchung ganzer Flussstrecken auf Wochen hinaus durch die Einleitung der Abwässer aus einer grösseren, von einer Epidemie befallenen Stadt zu erklären.

Eine Vermehrung der Choleravibrionen in nicht sterilem Wasser ist durch keinen dieser Versuche konstatiert. Herr Dr. Oergel, der bekanntlich das Opfer seiner wissenschaftlichen Forschungen geworden ist, hat aber, wie ich bei dieser Gelegenheit mitteilen kann, seither nachgewiesen, dass in nicht sterilem, mit Cholerastühlen infiziertem Elbwasser die Choleravibrionen sich annähernd 1 Jahr entwickelungsfähig erhalten können. Dabei war der Nachweis zeitweise sehr schwierig, zu anderen Zeiten fand Dr. Oergel in denselben Proben vorwiegend Choleravibrionen, sodass an einer zeitweisen Vermehrung derselben in den bei 8—9° C. aufbewahrten Wasserproben nicht gezweifelt werden konnte. Eine weitere Bestätigung

dieser Befunde, welche das Resultat von ganz ungewöhnlichem Fleiss und bewundernswerter Ausdauer sind, würde dazu beitragen können, auch den leisesten Zweifel daran zu beseitigen, dass das Wasser unter Umständen in ganz hervorragender Weise geeignet ist, als Vermittler der Cholerainfektion zu dienen.

Als Schlussergebnis obiger Betrachtungen können wir erklären, dass durch die zitierten Arbeiten zur Evidenz klargelegt ist, dass die Tenacität und das Anpassungsvermögen des Choleravibrio genügend gross ist, um unter der Voraussetzung, dass letzterer thatsächlich der Erreger der Cholera asiatica ist, alle epidemiologischen Beobachtungen über die Verbreitungsart dieser Seuche hinreichend zu erklären.

## Über das Vorkommen von Choleravibrionen und choleraähnlichen Vibrionen ausserhalb von Choleraleichen und den Absonderungen Cholerakranker.

Weiter oben wurde bereits erwähnt, dass zahllose Untersuchungen vorgenommen worden sind zur Prüfung der Frage, ob das Vorkommen der Koch'schen Choleravibrionen durchaus an Cholerakranke gebunden wäre, oder ob dieselben auch bei gesunden Personen, bei anderen Krankheiten, oder in der Umgebung des Menschen nachweisbar wären, namentlich aber, ob sie sich in solchen Substraten fänden, denen man nach den epidemiologischen Beobachtungen eine vermittelnde Rolle für die Verbreitung der Cholera asiatica zuschreiben musste.

Es konnte bereits erklärt werden, dass die Choleravibrionen überall vermisst wurden, wo kein Zusammenhang mit Choleraerkrankungen zu finden war.

Dagegen sind Vibrionen, die in einigen Punkten den Koch'schen Cholerabakterien ähnlich waren, in recht verschiedenen Substraten gefunden worden, bei denen eine Infektion mit Choleramaterial nicht anzunehmen war. Ausserdem hat man in Choleragegenden und zu Cholerazeiten Vibrionen in grosser Zahl und sehr verbreitet in solchen Medien nachgewiesen, die man nach den epidemiologischen Beobachtungen als Träger und Verbreiter der Cholerakeime ansehen musste.

Eine Hauptrolle spielten bei diesen Befunden die offenen Wasserläufe und Gewässer, die damit in Verbindung standen resp. daraus herstammten.

Die Beantwortung der Frage, ob diese Vibrionen zum grösseren oder geringeren Teil in irgend welcher Beziehung zu den Choleravibrionen stehen, oder ob sie ganz anderen Arten angehören, die sich event. auch zu cholerafreien Zeiten werden nachweisen lassen, muss der Zukunft überlassen bleiben.

Davon haben diese Vibrionenbefunde uns aber überzeugt, dass die bislang zur Erkennung der Choleravibrionen benutzten Merkmale nicht genügend charakteristisch sind, um ihre sichere Identifizierung in jedem Falle zu gewährleisten.

Manche bei diesen choleraähnlichen Vibrionen beobachteten Eigenschaften, die nicht ganz in das typische Bild der Choleravibrionen hineinpassten, haben zu Untersuchungen darüber angeregt, ob nicht auch der Choleravibrio unter bestimmten Bedingungen in derselben Richtung atypisch wird. Die Ergebnisse sind derartige gewesen, dass man gelernt hat, die ausserhalb des menschlichen Körpers gefundenen Vibrionen mit der äussersten Vorsicht zu beurteilen und weder deren Zugehörigkeit zu den Koch-schen Choleravibrionen ohne weiteres abzuleugnen noch auch diese Vibrionen zu schnell als identisch mit ersteren zu erklären.

Diese Beobachtungen haben andererseits Versuche zur Verfeinerung der Differentialdiagnose angeregt, die, wie wir sehen werden, bereits von grossem Erfolge gewesen sind.

Beim Menschen scheint das Vorkommen choleraähnlicher Vibrionen ausser bei Cholerakranken oder solchen Personen, die gleich jenen der Infektion ausgesetzt waren, eine derartige Seltenheit zu sein, dass die bakteriologische Choleradiagnose, soweit die Feststellung von Erkrankungsfällen dabei in Betracht kommt, durch die bislang vorliegenden Erfahrungen über das Vorkommen choleraähnlicher Vibrionen in der Regel kaum wesentlich erschwert oder unsicher gestaltet wird. Man wird vorläufig noch berechtigt sein, dort wo sich im menschlichen Stuhl Vibrionen finden, welche die oben genannten für die Koch'schen Choleravibrionen charakteristischen Merkmale aufweisen, jedesmal so zu handeln, als ob man es mit einem Fall von Cholera asiatica zu thun hätte.

Gelegentlich der Untersuchung von mehr als 2000 Dejektionen, wobei alle modernen Hülfsmittel angewandt wurden, sind im hygienischen Institut zu Hamburg Vibrionen nur zu Cholerazeiten gefunden worden. Auch choleraähnliche Bakterien, wie die erwähnten phosphoreszierenden Vibrionen, die gleichzeitig in der Elbe und im Leitungswasser gefunden wurden, sind seither nicht mehr vorgekommen. Erst im Herbst 1894 waren unter zahlreichen Untersuchungen einige Fälle von Vorkommen choleraähnlicher Vibrionen in Dejektionen zu verzeichnen.

Wir können nach den bislang vorliegenden Befunden unser Urteil dahin zusammenfassen, dass die Frage über die Bedeutung dieser choleraähnlichen Vibrionen noch in Fluss ist, dass aber genügend Beweise dafür vorzuliegen scheinen, dass ein Teil der in Dejektionen zu Cholerazeiten gefundenen sogen. choleraähnlichen Vibrionen den Koch'schen Vibrionen nicht zuzurechnen ist. Wir dürfen aber noch nicht so weit gehen, wie

kürzlich seitens einiger Autoren geschehen ist, anzunehmen, dass im Herbst in allen Gewässern und dann auch in menschlichen Dejektionen allgemein verbreitet choleraähnliche Vibrionen zu finden seien, sondern bei diesen Befunden choleraähnlicher Vibrionen in Stühlen handelt es sich um seltene Vorkommnisse.

Wenden wir uns jetzt der Besprechung der positiven Angaben über das Vorkommen von Vibrionen in unserer Umgebung zu, so schicken wir zweckmässig die Befunde vorauf, wo die Autoren glaubten, den Choleraerreger zu Cholerazeiten in der Nähe menschlicher Ansiedelungen nachgewiesen zu haben.

Koch (145) fand den Choleravibrio in einem Tank zu Calkutta im Jahre 1884, Pasquale (195) in zwei Schöpfbrunnen bei Massaua, Cunningham (39) zweimal in dem Wasser eines indischen Tanks, Nicati und Rietsch (189) im Hafenwasser von Marseille, Guarch (96) in dem Inhalt von Wasserkufen, die der Ausgangspunkt für eine Choleraepidemie geworden zu sein schienen, C. Fraenkel (77) im Wasser des Duisburger Zollhafenkanals, Biernacki (9) in einem Lubliner Brunnen, Lubarsch (161) im Bilgewasser eines Schleppdampfers, van Ermengem (64) in einem Bache. Nach R. Koch (144) sind sie im Elbwasser unterhalb der Sielmündungen Hamburgs, in einem Absitzbehälter des Altonaer Filterwerkes, in einem Brunnen in Altona, auf den Rieselwiesen der Anstalt Nietleben, im Leitungswasser dieser Anstalt und schliesslich auch im Saalewasser gefunden worden. B. Fischer (69) soll sie im Nordostseekanal gefunden haben, Antonio Mendoza (175) fand sie in spanischen Flüssen und Bächen und Spronck (247) ebenfalls in holländischen Wasserproben. Nach R. Pfeiffer sind echte Choleravibrionen gefunden in der Havel, in einem Kesselbrunnen in Lübzin bei Stettin, mehrfach in Brunnen, Gräben und sonstigen Gewässern in Danzig während der Choleraepidemie und in einem Brunnen in Nakel, sowie in einem Teich in Grieslienen.

Es steht mir nicht zu, darüber Kritik zu üben, welche von diesen Vibrionen nun thatsächlich Choleravibrionen gewesen sein mögen, und bei welchen dagegen der Beweis dafür als nicht erbracht anzusehen sei. Nach den neuesten Untersuchungen, betreffend die Differentialdiagnose zwischen echten Choleravibrionen und Choleraähnlichen, dürfte die Frage hierüber bei den meisten genannten Befunden als zur Zeit noch unerledigt anzusehen sein, bei vielen wird sie sich überhaupt nicht mehr erledigen lassen.

Wir können nunmehr zur Besprechung der Befunde von Vibrionen übergehen, bei welchen die jeweiligen Autoren die Ansicht nicht vertreten haben, dass es sich bei ihren Beobachtungen um echte Choleravibrionen handelte. Unter den hierher gehörigen Vibrionen, welche zumeist als choleraähnliche Bakterien beschrieben worden sind, dürften sich wohl solche

finden, die nach weiteren Nachprüfungen als identisch mit den Koch'-schen Choleravibrionen anzusehen sein werden.

Möglicherweise werden sich im Laufe der nächsten Jahre noch manche interessante Beziehungen dieser Vibrionen zur Cholera asiatica herausstellen.

Betrachten wir zuerst die beim Menschen gefundenen choleraähnlichen Vibrionen, so ist als der ältest bekannte darunter der Vibrio Finkler-Prior zu nennen, für welchen Gruber (93) wegen der grossen Variabilität, die dieser Vibrio aufweist, den Namen Vibrio proteus vorschlägt.

Dieser Vibrio hat bereits viel von sich reden gemacht. Er wurde im Jahre 1885 von Finkler (67) in den Dejektionen von sieben Personen gefunden, welche angeblich an Cholera nostras litten und vom Autor als Erreger dieser Krankheit erklärt. Finkler und Prior (68) vertraten anfangs die Ansicht, dass ihre Vibrionen von den Koch'schen Choleravibrionen kaum zu unterscheiden seien. Eine eingehende Beschreibung der charakteristischen Eigenschaften dieser und der weiter unten erwähnten Vibrionen würde uns hier zu weit führen, vielmehr müssen wir uns darauf beschränken mitzuteilen, dass die meisten Beobachter den Finkler-Prior'-schen Vibrio für genügend verschieden von dem Koch'schen Choleravibrio halten, um eine leichte Unterscheidung zu ermöglichen.

Nicati und Rietsch (187) fanden in Dejektionen gesunder Menschen zu Cholerazeiten krumme Bakterien, die sie ebenso wie die von Héricourt zu jener Zeit im Grundwasser gefundenen für identisch mit den Finkler-Prior'schen hielten. Gruber (91) fand einmal, Lustig (164, 265, 166) zweimal und ebenso fand Hueppe in choleraverdächtigem Material angeblich den Vibrio Finkler-Prior. Zäslein (281) fand in 23 Fällen gewöhnlicher Diarrhoe (zu Cholerazeiten) angeblich den Finkler-Prior, Holst (117) in einem diarrhoischen Stuhle in Christiania, Kuisel im Darme eines Selbstmörders und Ruete und Enoch (226) in einem Stuhle gelegentlich der Hamburger Choleraepidemie 1893.

Ich verfehle nicht darauf aufmerksam zu machen, dass die Befunde zumeist in eine Zeit fielen, wo man auf manche Punkte, die bei der Differenzierung verschiedener Vibrionen zu berücksichtigen sind, noch nicht aufmerksam geworden war. Wie gross die Neigung war, Vibrionen als den Finkler-Prior'schen Bakterien zugehörig anzusehen, ist gelegentlich der Epidemie von 1892 deutlich zu Tage getreten, wo Erkrankungsfälle, die ohne Zweifel der Cholera asiatica zugehörten, unter der Annahme, dass die gefundenen Vibrionen diejenigen von Finkler-Prior seien, als Cholera nostras gedeutet wurden.

Man wird nicht fehl gehen, wenn man die meisten dieser sogen. Finkler-Prior Befunde als den echten Choleravibrionen zugehörig ansieht. Um so mehr scheint dieses wahrscheinlich, als man sich bei Be-

urteilung der Cholerakulturen früher weit mehr an das typische Bild derselben gebunden fühlte, als es zur Zeit angebracht erscheint, nach mehrfachen Befunden atypischer Kulturen und nach der Erkenntnis, dass die Zusammensetzung der Nährböden oft einen grossen Einfluss auf das Aussehen der Kulturen hat.

Die Auffassung, dass der Vibrio Finkler-Prior als der spezifische Erreger der Cholera nostras anzusehen sei, die sich Jahre lang allgemein verbreitet erhalten hat, ist durch genügend zahlreiche bezügliche Untersuchungen als durchaus unbegründet und falsch anzusehen.

Als zweiter in menschlichen Dejektionen gefundener Vibrio kommt in Betracht der von B. Fischer (69) zur Cholerazeit in einem Falle von Diarrhoe gefundene und als Vibrio helkogenes beschriebene Mikroorganismus, der seinen Namen der Eigenschaft verdankt, dass er bei grauen Hausmäusen Hautgeschwüre hervorruft.

Vogler (266) hat in dem Stuhle eines nicht Cholerakranken zur Cholerazeit einen Vibrio gefunden, der die Rotreaktion nicht giebt, für Tiere nicht pathogen ist und auf Gelatine scharf begrenzte, fein granulierte gelbliche Kolonieen bildet.

Als Vibrio Ivanoff (125) ist ein aus den Darmentleerungen eines Typhuskranken im Koch'schen Institut isolierter Mikroorganismus beschrieben worden, der sehr atypisch wuchs, nach neueren Untersuchungen aber als den echten Choleravibrionen zugehörig angesehen wird.

Gelegentlich der Hamburger Choleraepidemie im Jahre 1893 wurden in Stühlen verschiedener Personen phosphoreszierende Vibrionen nachgewiesen, die mit den gleichzeitig in der Elbe gefundenen, von denen weiter unten die Rede sein wird, identisch zu sein scheinen.

In kariösen Zähnen hat Miller (179) einen Kommabazillus gefunden, der in Grösse und Form dem Koch'schen Vibrio entsprach, jedoch in Gelatine schneller wuchs und vom Vibrio Finkler-Prior nicht zu unterscheiden war.

Brix (20) hat als Vibrio aus Sputum einen Mikroorganismus beschrieben, der die Gestalt des Choleravibrio zeigt, dessen Kolonieen die Gelatineplatten nach 24 Stunden Bebrütung bei 22° C. wie gestichelt erscheinen lässt, die Gelatine schneller als Choleravibrionen und langsamer als der Vibrio Finkler-Prior verflüssigt, keine Rotreaktion gibt, Milch koaguliert und für Meerschweinchen nicht pathogen ist.

Schliesslich hat Wolf (279) im Cervikalsekret einer Frau Vibrionen gefunden.

Es sei noch erwähnt, dass Theobald Smith bei Untersuchung einer Kuhlunge Vibrionen fand, welche demjenigen von Finkler-Prior sehr ähnlich waren, die Gelatine aber noch schneller als dieser verflüssigten.

Der Autor gewann die Ansicht, dass diese Vibrionen nicht aus der Lunge selbst, sondern aus dem Eise stammten, auf welchem die Lunge transportiert worden war.

Aus Käse, der längere Zeit aufbewahrt worden war, hat Deneke (48) einen Kommabazillus isoliert, der die Gelatine schneller verflüssigte als der Koch'sche Vibrio und langsamer als derjenige von Finkler-Prior, auf Kartoffeln gar nicht wuchs, bei Meerschweinchen selbst in grösseren Dosen keine Affektion hervorrief.

Malenchini (174) will bei Fällen von Käsevergiftung den Vibrio Deneke gefunden haben, und nachdem Metschnikoff (179) denselben zweimal auf Käse gefunden und konstatiert hat, dass dieser Vibrio für Menschen eine gewisse Pathogenität besitzt, ist er geneigt, denselben mit der Käsevergiftung in ursächlichen Zusammenhang zu bringen. Ich brauche nicht zu sagen, dass diese Hypothese noch sehr der Bestätigung bedarf.

C. Günther (97) hat einen Vibrio terrigenus beschrieben, den er aus Erde, die aus dem Hofe des hygienischen Instituts in Berlin stammte, isoliert hat. Dieser Vibrio verflüssigt die Gelatine nicht und bildet auf derselben strukturlose, glattrandige Kolonieen. Er gibt keine Rotreaktion und weist am Ende nicht eine Geissel, sondern einen ganzen Büschel davon auf.

Bei einer Gastroenteritisepizootie der Vögel, die ähnlich der Hühnercholera verlief, fand Gamaleïa (86) einen von ihm Vibrio Metschnikoff genannten Mikroorganismus, der alle kulturellen und morphologischen Eigenschaften des Choleravibrio aufwies und den der Autor als eine physiologische Varietät des letzteren auffasste. Bei alten von der Krankheit befallenen Hühnern war dieser Vibrio hauptsächlich im Darm, bei jungen auch im Blut zu finden. Da Gamaleïa nicht durch subkutane Infektion oder durch Verfütterung, wohl aber durch Injektion in die Lunge der Versuchstiere eine Erkrankung auszulösen vermochte, so hielt er die Lunge für die Eingangspforte bei der natürlichen Infektion. Gamaleïa glaubte eine wechselseitige Immunisierung mit dem Vibrio Metschnikoff und dem Choleravibrio erzielen zu können. Angesichts der Bedeutung die einer Bestätigung der Angaben Gamaleïas beizumessen gewesen wäre, haben R. Pfeiffer und Nocht (207) eingehende Versuche mit dem Vibrio Metschnikoff angestellt, welche ihnen zeigten, dass eine sichere Unterscheidung des Vibrio Metschnikoff von dem Choleravibrio nur mittels eines Infektionsversuches an der Taube möglich sei, wo ersterer bei den geringsten Gaben eine Vibrionenseptikämie hervorrief, während mit dem Choleravibrio eine solche nicht mit derartig kleinen Dosen zu erzielen war. Die Möglichkeit der Immunisierung von Tieren mit dem vibrio Metschnikoff gegen nachfolgende Impfung mit Choleravibrionen und vice

versa musste von Pfeiffer und Nocht bestritten werden. Es sei noch erwähnt, dass Metschnikoff (176) mit dem oben beschriebenen Vibrio an Meerschweinchen 2 Infektionsversuche anstellte, die ohne jeden Erfolg blieben. Pfuhl (211) hat im Nordhafen in Berlin einen Vibrio gefunden, den er für identisch hält mit dem Vibrio Metschnikoff.

Nachdem die Beziehungen der Cholera zu den Wasserläufen und zu der Wasserversorgung in den letzten Jahren immer klarer zu Tage getreten waren, ist im Wasser mit ausserordentlichem Fleisse und mit grossen Erfolgen nach Vibrionen gesucht worden. Rénon (221) fand in einer bei Villancourt entnommenen Wasserprobe Vibrionen, Günther (98) fand den Vibrio aquatilis, Weibel (268) fand choleraähnliche Vibrionen in dem Wasser eines Brunnens, Bujwid (27) fand im Wasser Vibrionen, die er Bacillus choleroides $\alpha$ und $\beta$ nannte, Löffler (158) fand Vibrionen im Peeneflusswasser, Fokker (72) im Groningener Hafenwasser, Kiessling (128) im Abwasser von der Sandwäsche des Altonaer Filterwerks, Bonhoff (12) in einer ihm aus Stolp zugesandten Wasserprobe, Blachstein (10) und Sanarelli (233) im Seinewasser.

Wir können auf eine eingehende Besprechung dieser Vibrionenbefunde hier um so weniger eingehen, als dieselben nach den Beschreibungen der Autoren nicht eine so grosse Ähnlichkeit mit den Choleravibrionen aufweisen, dass eine gelegentliche Verwechselung mit denselben zu befürchten stände. Es sind aber ausser den erwähnten auch solche Vibrionen im Wasser in grosser Zahl gefunden worden, die eine ausserordentliche Ähnlichkeit mit den Choleravibrionen in allen morphologischen und kulturellen Eigenschaften aufweisen. Da diese letzteren, den Choleravibrionen sehr ähnlichen Bakterien bislang hauptsächlich nur in Gegenden oder in Flüssen gefunden worden sind, wo die Cholera zur selben Zeit oder vorher oder nachher herrschte und in ganz cholerafreien Gegenden vermisst wurden, so wird man selbst beim Vorhandensein einiger atypischer Eigenschaften mit der Beurteilung der Beziehungen dieser Vibrionen zu den Choleravibrionen, wie oben schon dargelegt wurde, sehr vorsichtig zu Werke gehen müssen.

Da meines Erachtens ein durchaus abschliessendes Urteil über diese Frage erst nach Verlauf von einigen Jahren möglich sein wird, so beschränke ich mich zur Zeit darauf, auch diese Befunde unter Hinweis auf die Stellen, wo sich eine eingehende Beschreibung findet, lediglich aufzuzählen, um ein Bild davon zu geben, in wie zahlreichen Fällen solche Vibrionen bereits im Wasser nachgewiesen worden sind.

Der von Rubner (295), Neisser (183) und Günther (99) beschriebene Vibrio Berolinensis wurde im Berliner Leitungswasser gefunden, dem allerdings vorher Choleravibrionen zugesetzt worden waren, jedoch zeigten die

gefundenen Vibrionen in einigen Punkten genügende Differenzen gegenüber den zugesetzten, dass die Autoren der festen Ansicht sind, einen der Cholera nicht zugehörigen Vibrio isoliert zu haben. Heider (109) fand in einer Wasserprobe aus dem Donaukanal einen Vibrio, den Vibrio Danubicus, der dem Choleravibrio ausserordentlich ähnlich ist. An dem genannten Kanal arbeitete an dem Tage, wo die Probe entnommen wurde, eine Person, welche am folgenden Tage an Cholera erkrankte. Sanarelli (233) isolierte zu Cholerazeiten aus dem Seinewasser ausser den oben erwähnten Vibrionen auch solche, die von den Choleravibrionen nicht zu unterscheiden waren. Dunbar (55) beschreibt Versuche, nach denen es gelungen ist, aus etwa 1100 Flusswasserproben in mehr als 100 Fällen Vibrionen zu isolieren, welche zum Teil sehr grosse Ähnlichkeit mit Choleravibrionen aufweisen. Ein Teil dieser Vibrionen hatte die Eigenschaft zu phosphoreszieren. Er lässt die Frage über die eventuelle Zugehörigkeit eines Teiles derselben zu den Choleravibrionen vorläufig offen und nennt die Vibrionen nach den Stromgebieten, aus welchen sie herstammen, Elbvibrionen, Rheinvibrionen, Odervibrionen und Amstelvibrionen. Pfeiffer (209, **210**) teilt mit, dass in dem Mittelkanal bei Danzig, in der Spree an verschiedenen Stellen, ebenso in der Havel, der Oder und Pegel Vibrionen gefunden worden sind, welche nach dem Verhalten zu seiner spezifischen Choleraserumreaktion als der Cholera nicht zugehörig anzusehen sind.

## Zur Frage über die spezifische Pathogenität der Koch'schen Choleravibrionen.

M. von Pettenkofer hegte, wie wir gesehen haben, vom lokalistischen Standpunkte aus auch deshalb besondere Zweifel an der ursächlichen Bedeutung des Koch'schen Vibrio für die Cholera asiatica, weil bei der Natur dieses Mikroorganismus an eine Reifung oder Regeneration der Virulenz im Boden, ohne welche er sich eine Choleraepidemie nicht vorstellen könnte, nicht zu denken wäre.

Diese Bedenken wurden auch nicht durch die schon besprochenen Beweise der grossen Widerstandsfähigkeit der Choleravibrionen zerstreut, welche ja die Annahme eines saprophytischen Stadiums in der Entwickelung der Choleravibrionen zugelassen hätten und von Gruber (91) und Hueppe (122) auch in dieser Richtung zu Erklärungs- oder Vermittelungsversuchen ausgenutzt wurden.

Die zahllosen weiteren Beweise für die Richtigkeit der Koch'schen Auffassung, dass der Choleravibrio ausser im Zusammenhang mit der Cholera nirgends zu finden sei, genügten auch nicht, um v. Pettenkofer und seine Anhänger für die Anerkennung der Bedeutung des

Koch'schen Choleravibrio zu gewinnen, obgleich Koch, wie schon eingangs erwähnt wurde, sich dahin ausgesprochen hatte, dass durch obigen Nachweis die einzige zulässige Erklärung für das konstante Vorkommen der Choleravibrionen bei der Cholera asiatica hinfällig würde, die ausser der Annahme eines ursächlichen Zusammenhanges überhaupt möglich sei.

Der von den Gegnern der Koch'schen Choleratheorie verlangte Nachweis, dass das Cholerabakterium nach Passieren des menschlichen Körpers auch ohne Reifung im Boden eine genügende Virulenz hätte, um eine Choleraerkrankung zu bewirken, war infolge des Umstandes, dass Tiere nach allen epidemiologischen Erfahrungen auf natürlichem Wege an der Cholera asiatica nicht erkrankten und sich deshalb für beweiskräftige Experimente schlecht eigneten, schwer zu erbringen.

Je schwieriger aber die Aufgabe sich gestaltete, um so eifriger wurden die Bestrebungen, einwandsfreie Beweise für die spezifisch pathogene Wirkung der Choleravibrionen zu erbringen.

Ehe wir auf die weiteren Besprechungen dieser experimentellen Versuche eingehen, seien der Vollständigkeit halber die Versuche kurz erwähnt, welche gemacht worden sind, durch Aufstellung plausibler, aber durch nichts bewiesener, im Gegenteil den positiven Beobachtungen zum Teil widersprechender Hypothesen, die Notwendigkeit der Beibringung von Beweisen für die Pathogenität der Choleravibrionen zu umgehen, oder den immer noch ganz unbekannten Faktor der individuellen Disposition oder Immunität zu erklären.

Hueppe (120) behauptete, der Cholerakeim sei beim Verlassen des menschlichen Körpers zart und empfindlich gegen schädigende Einflüsse, durch eine zeitweilige saprophytische Existenz erreichte er die Widerstandsfähigkeit, die zur Auslösung der Infektion erforderlich sei. Diese ausserhalb des menschlichen Körpers erlangte Infektionstüchtigkeit des Choleraerregers, die einer Reifung im Sinne v. Pettenkofers gleichkomme, lasse es gerechtfertigt erscheinen, die Cholera asiatica als eine miasmatische Krankheit aufzufassen.

Buchner (24) wollte die Inkongruenz zwischen der Zahl der gefundenen Vibrionen und der Schwere der Erkrankung, sowie die erforderliche individuelle Disposition durch die von Nägeli herrührende diblastische Theorie erklären, nämlich durch die Annahme der Mitwirkung eines zweiten noch ungekannten Keimes.

Die von Nencki (184) in dieser Richtung beigebrachte Behauptung, dass der Choleravibrio zusammen mit anderen Bakterien, z. B. den von ihm beschriebenen 3 Arten des Bacillus caspicus, die Infektion bewirkte kann als allen bisherigen Beobachtungen widersprechend vorläufig keinen Anspruch auf allgemeine Anerkennung erheben. Die Beobachtung, welche

dieser Auffassung zu Grunde liegt, dass man nämlich durch Beimischung anderer, an und für sich nicht pathogener Bakterien häufig die Infektionskraft bestimmter Kulturen verstärken kann, ist eine seit langer Zeit erwiesene Thatsache. Die Annahme, dass zwei Mikroorganismen zur Auslösung der Erkrankung erforderlich seien, müsste sich auf die regelmässige Beobachtung derartiger Befunde bei Cholerakranken und Choleraleichen stützen. Weiter oben ist aber schon dargelegt worden, dass alle anderen Mikroorganismen anscheinend durch die Anwesenheit der Choleravibrionen geschädigt und bis zum vollkommenen Verschwinden verdrängt werden können.

Metschnikoffs Versuche (176) über die verstärkte Wirkung von Mischkulturen der Choleravibrionen mit anderen Bakterien sind ausserordentlich interessant. Dieser Autor suchte an der Hand der Beobachtungen, die er über den entwickelungshemmenden oder anregenden Einfluss fremder Mikroorganismen auf den Choleravibrio gemacht hatte, die lokale und individuelle Disposition oder Immunität gegen Cholera durch die Anwesenheit oder das Fehlen begünstigend oder hemmend wirkender fremder Bakterien zu erklären, eine Hypothese, welche vorläufig in derselben Richtung zu deuten ist, wie die oben mitgeteilten.

Dass man mit der individuellen Disposition bei der Cholerainfektion als einem Faktor zu rechnen hat, über den wir noch ausserordentlich geringe, man könnte sagen, gar keine genauen Aufschlüsse besitzen, muss unumwunden zugegeben werden, und alle experimentellen Versuche, welche auf die Klärung dieser Frage hinausgehen, sind natürlich mit Anerkennung aufzunehmen. Man wird aber kaum hoffen können, diese schwierige Frage durch eine kleine Serie geistreich geplanter Versuche zur vollständigen Erledigung zu bringen.

Unter den epidemiologischen Beobachtungen, welche sich mit der Frage über die individuelle Disposition beschäftigen, sind vor allem die von v. Pettenkofer (198) gesammelten Daten von höchstem Interesse.

Unter anderen hat auch Dornblüth (50) interessante Beobachtungen aus seinen bezüglichen Erfahrungen mitgeteilt, nach welchen er ausser den bereits allgemein als prädisponierend für Cholerainfektion bekannten Diätfehlern, noch psychische Depression und Erkältungen als begünstigende Faktoren aufführt, die im übrigen auch schon von älteren Beobachtern gewürdigt worden sind. Dornblüth warnt an der Hand lehrreicher Beispiele vor dem Glauben an die lokale Immunität mancher Orte und vor den unglücklichen Folgen, die ein solch blinder Glaube nach sich ziehen könne.

Bei der Beurteilung aller Versuche über die Pathogenität der Choleravibrionen muss man natürlicherweise die soeben besprochene Möglichkeit

des Vorhandenseins einer individuellen Disposition der Immunität im Auge behalten.

In demselben Mafse muss dabei aber die durch zahlreiche Beobachtungen erwiesene Veränderlichkeit der Virulenz der Choleravibrionen berücksichtigt werden.

Nicati und Rietsch (190) und Doyen (52) haben als die Ersten auf die Abnahme der Virulenz älterer Cholerakulturen hingewiesen. Löwenthal (160) und Hueppe (121) haben später berichtet, dass sie in der Lage wären, die Virulenz von Choleravibrionen experimentell zu erhöhen, indem ersterer sie in Nährsubstraten züchtete, die mit Pankreassaft versetzt waren, letzterer, indem er sie in Hühnereiern züchtete, eine Angabe, die seitdem für alte Kulturen von Hammerl (106) bestätigt worden ist. Gamaleïa (86) glaubte durch Überimpfen auf Tauben das gleiche Resultat erzielt zu haben. Pfeiffer und Nocht (207) konnten Gamaleïas Angaben nicht bestätigen, während Salus (231) später über positive Erfolge im Sinne Gamaleïas berichtete.

Es finden sich zahlreiche Angaben in der Litteratur über die offenbar vorhandene Möglichkeit, die Virulenz der Choleravibrionen durch Passage durch den Tierkörper, insbesondere durch Meerschweinchen und Mäuse zu steigern und über die Abnahme der Virulenz der Vibrionen nach längerem Wachstum auf künstlichen Nährböden, auf die wir hier nicht im einzelnen eingehen können.

Wir haben gesehen, dass R. Koch im Jahre 1885 über eine ganze Reihe von Tierversuchen mit Choleravibrionen berichten konnte, die von einer grösseren Anzahl bereits genannter Autoren ausgeführt worden waren.

Als die erfolgreichsten Infektionsmethoden konnten die von Nicati und Rietsch geübten Einspritzungen ins Duodenum genannt werden und die von R. Koch angegebene Einflössung der Kulturen in den Magen von Meerschweinchen unter besonderen Kautelen.

In den nächstfolgenden Jahren haben sich eine Reihe von Forschern der Aufgabe unterzogen, die von R. Koch von vornherein angenommene Giftbildung der Choleravibrionen, durch den Nachweis besonderer Gifte in den Cholerakulturen zu beweisen.

v. Ermengem (61) hatte bereits im Jahre 1885 mit Cholerakulturen, die durch Erwärmen abgetötet waren, innerhalb einer Stunde nach der Injektion bei Tieren die schwersten algiden Erscheinungen erzielt und dieselben als eine Giftwirkung gedeutet. Klebs (135), Villier und Pouchet (260), sowie Nicati und Rietsch (188) gelang es aus dem Darminhalt von Choleraleichen oder aus Bouillonkulturen von Choleravibronen ein Alkaloïd zu extrahieren, welches sie für das Choleragift hielten. Cantani (30, 31) vertrat bereits im Jahre 1886 die Auffassung, dass das

Gift an den Bakterienleibern hafte. Dagegen legte Samuel (232) dar, dass durch alle oben zitierten Arbeiten der Beweis, dass Choleravibrionen überhaupt ein Gift bilden, noch nicht erbracht wäre.

Scholl (239, 240) hat auf Anregung von Hueppe den Versuch gemacht, aus Choleraeikulturen giftige Substanzen zu isolieren. Durch einfaches Eintropfen der Kulturen in absoluten Alkohol glaubte er diese Körper, die er Cholera-Toxopepton nannte, erhalten zu haben. Gruber und Wiener (94, 95) beobachteten bei Tierversuchen dieselben Resultate, die Scholl mit seinem Cholera-Toxopepton gehabt hatte, nach Anwendung von Eiern, die sie gar nicht infiziert hatten. R. Pfeiffer (206) fiel es auf, dass nach Scholls Beschreibung die Choleraeikulturen nach Schwefelwasserstoff rochen und verfärbt waren, während seine Kulturen dieses Bild nicht zeigten. Er konnte mit 2 bis 3 mgr Schwefelwasserstoff bei Tieren dieselben Symptome auslösen, wie Scholl mit seinem Toxopepton. Zenthöfer (282) glaubt nach seinen Versuchen annehmen zu müssen, dass Scholls Choleraeikulturen alle durch nur anaërob wachsende Bakterien verunreinigt gewesen sein müssten, dass deshalb seine Versuche über Choleragift nicht einwandsfrei seien. Hammerl (106) dagegen fand, dass auch bei zweifellosen Reinkulturen von Choleravibrionen diese von Scholl beschriebenen Veränderungen der Eier auftreten könnten.

Petri (196) hat ein Toxopepton aus Cholerakulturen gewonnen, Winter und Lesage (277) haben aus solchen eine gelbliche, fettige Masse isoliert, welche auf Meerschweinchen verimpft, Giftwirkung zeigte. Gegen diese Substanzen erhebt R. Pfeiffer den Einwurf, dass sie deshalb nicht als spezifische primäre Gifte angesehen werden könnten, weil eine weit grössere Dosis derselben zur Erzielung der Vergiftung der Tiere erforderlich sei, als von den Bakterienleibern selbst, während das rein isolierte Gift doch in geringeren Dosen wirksam sein müsste.

Emmerich und Tsuboi (60) machen den genannten oben beschriebenen Bestrebungen, die Cholera asiatica als durch giftige Eiweisskörper bedingt zu erklären, den Vorwurf, dass sie eine fehlerhafte Generalisierung einzelner Beobachtungen seien. Sie erklären die Cholera asiatica als eine Nitritvergiftung, indem die Choleravibrionen wie in den Kulturen, so auch im tierischen Organismus die dort stets vorhandenen Nitrate zu Nitriten reduzieren. Die letzteren würden durch die von den Choleravibrionen gebildeten Säuren freigemacht. Die Symptome der Cholera asiatica seien die nämlichen wie diejenigen der Nitritvergiftung, auch finde sich Methämoglobin im Blute der Versuchstiere, als Zeichen der Nitritvergiftung. Klemperer (139) wandte hiergegen ein, dass auch solche Cholerakulturen, welche Nitrite nicht mehr bildeten, die Meerschweinchen unter denselben Symptomen töteten. Er wies darauf hin, dass die Virulenz

der Vibrionen abnehmen könnte, ohne dass die Nitritbildung abnähme und dass man wohl gegen Cholerainfektion nicht aber gegen Nitritvergiftung immunisieren könnte. Die Methämoglobinämie sei einfach ein allgemeines Zeichen schwerer Giftwirkung auf die roten Blutkörperchen, sie finde sich auch bei Typhus, Malaria und Scharlach, wo von Nitritvergiftung die Rede nicht sein könne.

Somit ist durch die Versuche, die mit chemischen, aus Cholerakulturen gewonnenen, giftigen Substanzen angestellt worden sind, eine Klärung der vorliegenden Frage zur Zeit noch nicht erzielt worden.

Durch eine sehr exakte und eingehende Arbeit R. Pfeiffers (206) wurde der Anstoss dazu gegeben, dass die Versuche mit Cholerareinkulturen selbst wieder in sehr ausgedehntem Mafse in Aufnahme kamen.

Pfeiffer brachte den Beweis für die Richtigkeit der bereits früher von Cantani (30, 31) aufgestellten Hypothese, dass das Choleragift an den Leibern der Vibrionen selbst hafte, und nicht als ein Stoffwechselprodukt aufzufassen sei. Mit minimalen Mengen ganz frischer, etwa 18stündiger Kulturen, bei denen von einer nennenswerten Bildung von Stoffwechselprodukten die Rede noch nicht sein konnte, vermochte Pfeiffer durch intraperitoneale Infektion eine Erkrankung von Meerschweinchen von etwa 200—300 Gramm auszulösen, welche sich etwa $1^1/_2$—2 Stunden nach der Infektion dadurch dokumentierte, dass die Tiere ruhig zusammengekauert sassen, sich schlaff anfühlten, Muskelschwäche und ein Sinken der Rektaltemperatur um 2—3° C. zeigten. Darauf lagen die Tiere auf dem Bauch, es traten fibrilläre Muskelzuckungen auf, die Meerschweinchen fühlten sich kalt an bei einer Retaltemperatur, die oft unter 30° C. lag. Innerhalb 12—16 Stunden trat der Tod ein.

Dieses Krankheitsbild stimmt derartig mit demjenigen des Stadium algidum der Cholera asiatica überein, dass Pfeiffer meinte an eine Identität der in Betracht kommenden Giftstoffe könne nicht mehr gezweifelt werden. Aus den Sektionsbefunden, die Pfeiffer beobachtete, seien nur folgende Punkte hervorgehoben, die seither Anlass zu mehrfachen Erörterungen gegeben haben.

In der Mehrzahl der Fälle fand Pfeiffer im Peritoneum nur vereinzelte Choleravibrionen, in manchen Fällen gar keine. Im Darminhalt der Tiere konnte er Vibrionen nicht nachweisen und auch im Blut fanden sie sich nur, wenn ganz unverhältnismässig hohe Dosen gegeben waren.

Bei solchen Dosen, die eben noch letal wirkten, gingen nach Pfeiffers Beobachtung die Vibrionen nach einer anfänglichen Vermehrung bald zu Grunde.

Es ist Pfeiffers Verdienst, auf die Wichtigkeit einer genauen Dosierung bei diesen Tierversuchen hingewiesen zu haben.

Dass es sich bei diesen Versuchen thatsächlich nur um eine Giftwirkung und nicht um den Vorgang handelte, den man als Infektion auffast, bei dem eine Vermehrung der Vibrionen im Tierkörper erforderlich ist, das bewies Pfeiffer dadurch, dass er mit abgetöteten Kulturen dieselben Symptome auslöste, wenn er nur eine etwa 3mal so hohe Dosis anwandte.

Eine Bestätigung der Annahme, dass es sich nicht um die Wirkung von Stoffwechselprodukten handelt, die vielleicht bereits in den Kulturen gebildet waren, fand Pfeiffer darin, dass die Anwendung des keimfreien Filtrats frischer Kulturen bei Tierversuchen ohne Erfolg blieb, während der Filterrückstand, also die Bakterienleiber, die oben beschriebenen Symptome bei Tieren auslöste.

Hueppe (122) hatte die Ansicht vertreten, dass die Wirkung der Vibrionen, auch wenn sie subkutan oder intraperitoneal beigebracht würden, erst beginne, nachdem sie in den Darm eingewandert wären, wo sie nicht durch Freiwerden von Giften aus den Leibern abgestorbener Bakterien wirkten, wie Pfeiffer es annahm, sondern durch Abspaltung aus den lebenden oder toten Eiweissstoffen, die den Mikroben zur Nahrung dienten.

Es musste nun auffallen, dass nach Cunninghams (40), Lustigs (163) und Hueppes (122) Angaben bei subkutaner oder peritonealer Infektion eine Einwanderung der Vibrionen in den Darm stets nachgewiesen wurde, während Pfeiffer dieselben dort nie fand. Dieser Widerspruch ist inzwischen durch die weiteren Untersuchungen von Sobernheim (245) und Kolle (146) dahin gelöst worden, dass man eingesehen hat, dass beide Fälle vorkommen, auch ohne die von Vincenzi (261, 262) angenommene Darmläsion bei der Infektion. Die oben angeführte Hypothese Hueppes ist also durch den Nachweis, dass die Einwanderung der Vibrionen in den Darm eine konstante Erscheinung nicht ist, hinfällig geworden.

Gruber und Wiener (94, 95) war es aufgefallen, dass Pfeiffer bei seinen Tierversuchen im Peritoneum der Kadaver manchmal Vibrionen garnicht oder nur spärlich nachweisen konnte, während sie bei letalem Ausgang der Infektion eine solche Vermehrung der Vibrionen im Tierkörper fanden, dass sie sich die Wirkung nur als eine echte Infektion, nicht aber, als eine Intoxikation im Sinne Pfeiffers vorstellen konnten. Es gelang diesen Autoren auch nicht, mit abgetöteten Kulturen eine tödlich auslaufende Vergiftung von Meerschweinchen zu erzielen.

Pfeiffer hatte, wie wir gesehen haben, auch eine anfängliche Vermehrung der Choleravibrionen im Tierkörper angenommen, sodass man, wie C. Fraenkel (78) sich ausdrückt, von einem Toxiko-Infektionsprozesse sprechen kann. Eine Vermehrung, wie Gruber und Wiener sie be-

schrieben, hatte Pfeiffer nur beobachtet, wenn er mit ganz unverhältnismässig hohen Dosen operiert hatte.

Aus den oben geschilderten anscheinenden Widersprüchen haben sich inzwischen eine grosse Reihe von Erörterungen ergeben, welche wir hier nicht eingehend verfolgen können. Es ist aber bereits angedeutet worden, in welchem Sinne die Hauptfragen als gelöst anzusehen sind.

Durch den von Hueppe (122), Klein (138), und Sobernheim (245) geführten Nachweis, dass die von Pfeiffer beschriebenen, das Stadium algidum vortäuschende Intoxicationserscheinungen eine dem Choleravibrio garnicht spezifisch zukommende Wirkung seien, sondern dass man mit allen möglichen Bakterien und auch mit Enzymen ganz dieselben Symptome auslösen könne, wurde die ganze Frage in ein anderes Licht gestellt.

Die ganzen angeführten Arbeiten würden jetzt für die Lösung unserer Frage über die spezifische Pathogenität der Choleravibrionen als belanglos angesehen werden müssen, wenn nicht Dank der unermüdlichen systematisch geplanten und exact durchgeführten Experimente R. Pfeiffers, auch schon vor Erhebung der erwähnten Einwände der Schwerpunkt der Beobachtungen in eine ganz andere Richtung verlegt worden wäre.

Pfeiffer und Issaeff (209, 210) stellten fest, dass die Tiere, welche mit Choleravibrionen vorbehandelt waren, nicht nur eine gewisse Immunität gegen weitere Impfung mit grossen Dosen erlangt hatten, eine Thatsache die bereits von Ferran (66), Gamaleïa (87), Löwenthal (160), Brieger, Kitasato und Wassermann (18), Vincenzi (262), Haffkine (103, 104) und Klebs (136), Jawein (124), Klemperer (139) und Fedoroff beobachtet und beschrieben worden war, sondern dass diese Immunität auch eine ganz spezifische sei, welche nur gegen die echten Choleravibrionen zur Geltung kommen, nicht aber z. B. gegen den Vibrio Meschnikoff, gegen die erwähnten phosphorescierenden oder sonstigen sehr choleraähnlichen Wasservibrionen.

R. Pfeiffer hat schliesslich die Beobachtung gemacht, dass Spuren des Blutserums solcher mit Choleravibrionen vorbehandelten Tiere mit einer Aufschwemmung von Choleravibrionen zusammen in die Bauchhöhle eines Meerschweinchens injiciert, dort innerhalb etwa einer halben Stunde die vollständige Auflösung oder Verwandlung der Vibrionen in Granula, kleine kokkenartige Gebilde, bewirkt, während es sich gegenüber choleraähnlichen Vibrionen z. B. auch gegen die beim Menschen gefundenen phosphorescierenden Vibrionen ganz indifferent verhält. Diese Beobachtung ist, wie wir oben gesehen haben, von Pfeiffer zur sicheren Identifizierung der Choleravibrionen, also zu diagnostischen Zwecken ausgenutzt worden.

Nachdem nun Pfeiffer nachgewiesen hatte, dass dieser, durch Ueberstehen der Cholerainfektion gewonnenen Immunität eine derartige

Spezifität zukommt, und dass das Blut der mit Koch'schen Cholerabakterien vorbehandelten Tiere durchaus spezifische, nur gegen die Cholerabakterien wirkende Substanzen enthält, konnte der Beweis für die pathogene Bedeutung der Koch'schen Cholerabakterien für die Cholera asiatica in der Weise erbracht werden, dass man nachwies, dass das Blutserum von Cholerarekonvaleszenten Tiere gegen die Infektion mit Koch'schen Cholerabakterien schützte.

Dieser Nachweis, der zuerst von Lazarus (153) geführt und später von Pfeiffer und Wassermann (208) bestätigt worden ist, würde, falls die Spezifität der Wirkung des Choleraserums nur gegen Choleravibrionen durch ausgedehnte bezügliche Nachuntersuchungen sich eindeutig erweisen lassen würde, die Lösung der Frage mit der sich dieses Kapitel beschäftigt, dahin enthalten, dass der Koch'sche Choleravibrio auch nach seiner pathogenen Wirkung als der spezifische Erreger der Cholera asiatica anzusehen ist.

Man hat unsere Frage aber auch in anderer Weise der Lösung in demselben Sinne näher gebracht, oder wie man, selbst wenn man sich recht skeptisch verhalten will, behaupten darf, gelöst.

Zunächst hat Sabolotny (229) in dem Ziesel (Spermophilus guttatus) ein Tier gefunden, das anscheinend der Infektion mit Choleravibrionen bei einfacher Verfütterung erliegt, und zwar starben nach den bisherigen Beobachtungen 50 % der Tiere bei dieser Art der Infektion. Die erkrankten Tiere zeigen folgende Symptome: Sie werden schlaff, fressen nicht, ihre Körpertemperatur sinkt von 38 ° C. bis auf 32 ° C. herab, es stellen sich klonische Krämpfe ein, Cyanose tritt auf und nach erfolgtem exitus findet sich im prall gefüllten Darm flüssiger, oft blutiger Inhalt mit weissen Flocken, der reichlich Choleravibrionen enthält. Sabolotny ist es also gelungen bei Tieren mit den Koch'schen Choleravibrionen, ohne dass dieselben eine Reifung in Boden durchgemacht hätten, auf natürlichem Wege eine Infektionskrankheit zu erzeugen, welche die Symptome der Cholera asiatica bietet.

Schliesslich haben sich auch Menschen als Versuchsobjekte zur Lösung der uns beschäftigenden Frage hergegeben. Zur Zeit liegen schon mehrere Veröffentlichungen vor, welche über an Menschen mit Koch'schen Choleravibrionen ausgeführte Versuche berichten.

So wenig an und für sich angesichts der noch offenen Fragen über die Faktoren, welche bei der individuellen Disposition in Betracht kommen, von diesen Versuchen von vornherein zu erwarten war, dass sie, wenn nicht in grösserer Zahl gleichzeitig ausgeführt, zu einem definitiven Urteil über die spezifische Pathogenität der Choleravibrionen führen würden, so

haben sie doch in einigen Fällen Ergebnisse gezeitigt, welche der Koch'schen Choleratherorie neue Anhänger geworben haben.

Auf die viel besprochene Beobachtung von Macnamara (172), welcher 5 von 19 Leuten an Cholera erkranken sah, nachdem sie Wasser getrunken, in das Choleradejektionen gelangt waren, können wir deshalb hier keinen grossen Wert legen, weil es sich nicht um einen Versuch mit Cholerareinkulturen handelte. Ebensowenig darf der einzige bislang tötlich verlaufene Fall einer Laboratoriumsinfektion mit Choleravibrionen, ich meine die von Reincke (218) beschriebene Infektion unseres Collegen Dr. Oergel, in dieser Richtung verwertet werden, weil eine Infektion mit Reinculturen, wenn auch sehr wahrscheinlich, so doch nicht als erwiesen anzunehmen ist. In derselben Richtung sind die bekannte von R. Koch (142) angeführte Infektion eines Sanitätsbeamten im Cholerakurs und der von Freymuth und Lickfett (79) beschriebene Fall von Laboratoriumscholera, sowie die Versuche von Bochefontaine und E. Klein zu beurteilen. Anders verhält es sich mit der Selbstinfektion M. v. Pettenkofers und Emmerichs (200) und mit den Versuchen über welche Metschnikoff (176) und Hasterlik (107) berichten. Es handelt sich hier um Versuche an im Ganzen 18 Personen. Diese Autoinfektionen mit Koch'schen Vibrionen haben zum Teil zu sehr schweren Erkrankungen geführt. Unabhängig von der Grösse der eingenommenen Dosis und der Herkunft der Cultur, sowie anscheinend auch von dem allgemeinen Gesundheitszustande der Versuchspersonen entwickelten sich entweder gar keine Symptome, wie bei unseren oben erwähnten gesunden Bakterienträgern, oder es kam zu leichten Diarrhöen, in anderen Fällen schliesslich traten sämtliche eingangs beschriebenen Symptome der Cholera asiatica auf. Wenn auch bislang keine der Versuchspersonen der Selbstinfektion mit den Koch'schen Vibrionen erlegen ist, so musste Metschnikoff nach seinen bezüglichen Beobachtungen doch erklären, dass er mindestens in einem Falle das klinische Bild der Cholera asiatica infolge des Verschluckens einer Reinkultur von Koch'schen Vibrionen beobachtet habe.

Dieser Autor erklärte auf Grund der Ergebnisse seiner Versuche an Menschen, dass es sich in Zukunft nicht mehr darum handeln könne, die Koch'sche Theorie mit den epidemiologischen Beobachtungen in Einklang zu bringen, sondern dass die Epidemiologen sich mit der fundamentalen Thatsache abfinden müssten, dass der Koch'sche Vibrio der spezifische Erreger der Cholera sei.

---

Die Wucht der positiven Thatsachen, die in Bestätigung der Koch'schen Lehre über die Choleraätiologie durch die oben citierten Arbeiten

gebracht worden sind, wodurch die gegen die ätiologische Bedeutung der Koch'schen Choleravibrionen erhobenen Bedenken, wie wir gesehen haben, Punkt für Punkt unabweislich widerlegt worden sind, hat nun auch schliesslich M. von Pettenkofer, den Gegner, der sich in mehr als zehnjährigem Kampfe am ehrlichsten abgemüht hatte, die Ansichten Kochs zu widerlegen, bewogen, unumwunden anzuerkennen, dass der Koch'sche Choleravibrio der Erreger der Cholera asiatica sei.

Ich kann den heutigen Standpunkt unserer allgemeinen Kenntnisse über die Ätiologie der Cholera asiatica zum Schlusse kaum besser präcisieren, als durch die Wiedergabe der hierauf bezüglichen Worte, die R. Koch und Gaffky gelegentlich der 19. Versammlung des deutschen Vereins für öffentliche Gesundheitspflege gesprochen haben:

> »An Stelle der wechselnden hypothetischen Vorstellungen über die Ätiologie der Cholera asiatica ist, wie Gaffky darlegte, nunmehr die Kenntnis des Krankheitserregers und seiner Eigenschaften getreten.«
>
> »Der Cholerakeim ist im infektionsfähigen Zustande in den Darmentleerungen an Cholera oder Choleradiarrhöe leidender Personen vorhanden; auch nach dem Überstehen des Anfalles kann er noch während einer Anzahl von Tagen selbst in anscheinend wieder normalen Dejektionen sich finden; endlich kann er auch von Personen, welche der Infektion ausgesetzt gewesen sind, welche aber Krankheitserscheinungen überhaupt nicht zeigen, ausgeschieden werden. Um eine neue Infektion zu bewirken, muss der Cholerakeim, ohne vorher dem Eintrocknen unterlegen zu haben, in die Verdauungsorgane anderer für die Krankheit empfänglicher Individuen gelangen. Durch die Luft verbreitet er sich nicht. Direkte Übertragungen sind, wie aus dem Gesagten von selbst sich ergibt, um so häufiger, je unreinlicher die Umgebung des Kranken ist; bei durchaus reinlichem und zweckentsprechendem Verhalten lassen sie sich vermeiden.«
>
> »Für die Verschleppung der Keime kommt, abgesehen von infizierten Menschen, namentlich die durch dieselben beschmutzte, feucht gebliebene Wäsche in Betracht. Im übrigen dient als Transportmittel bei weitem am häufigsten das Wasser, nicht nur weil es die Keime verhältnismässig gut konserviert, sondern auch weil es der Verunreinigung mit Choleradejektionen mehr als irgend ein anderes Nahrungsmittel zugänglich ist. Überdies ist infiziertes Wasser offenbar deswegen besonders gefährlich, weil es die Cholerakeime am leichtesten ungeschädigt durch den Magen hindurchführt.«

R. Koch konstatierte, dass Gaffky als Referent für Norddeutschland und Kerschensteiner als der Vertreter der süddeutschen Schule über die ätiologischen Verhältnisse bei der Cholera asiatica eines Sinnes seien. Dieser Thatsache sei eine um so grössere Bedeutung beizumessen, als auch von Pettenkofer sich vor einiger Zeit dahin ausgesprochen habe, dass er nunmehr die Koch'schen Cholerabazillen als das X ansähe in seiner bekannten Formulierung der Ätiologie der Cholera. Der zehnjährige Streit über das Wesen der Cholera habe damit sein Ende gefunden.

Wenn man also auch einen ganz bestimmten charakteristischen Parasiten als Ursache der Cholera allseitig anerkannt habe, so müsse man doch zugeben, dass bestimmte Hülfsursachen, von denen man bislang wenig anderes wisse, als dass dabei das Wasser, die Jahreszeit, die Verkehrsverhältnisse, die Immunität und die Beschaffenheit der Verdauungsorgane eine Rolle spielten, hinzukommen müssten, damit der Choleraanfall entstehen könnte.

Möge man sich die Choleraätiologie so einfach oder so kompliziert denken wie man wolle, so handele es sich immer um eine kürzere oder längere Kette von Bedingungen. Wenn es nun gelinge, aus dieser Kette ein einziges Glied zu lösen, dann müsse die Kette, einerlei, ob kurz oder lang, jedesmal zerreissen. Das Glied der Kette, welches wir genau als solches kennen und gegen welches wir auch erfolgreich vorgehen können, sei zur Zeit der Cholerabazillus.

---

20.

# Gasabscesse und Gasphlegmonen (Phlegmone emphysematosa).[1]

Von

**Ivan Honl,** Prag.

---

Litteratur.

1. Wicklein, Drei Fälle von Gasgangrän. Virchows Archiv, Bd. 125, S. 75.
2. Hlava, Pathologická anatomie a bakteriologie. Prag. Bd. II, S. 416.
3. Chiari, Zur Bakteriologie des septischen Emphysems. Prager med. Wochenschr. 1893, No. 1. Referat im Centralbl f. pathol. Anatomie, Bd. IV, S. 684.
4. Ernst, Virchows Archiv f. pathol. Anatomie, Bd. 133, S. 308.
5. Welch und Nutall, Hygienische Rundschau, Bd. 2, S. 927.
6. Levy, Über einen Fall von Gasabscess. Deutsche Zeitschr. f. Chirurgie 1891, Bd. 32, Heft 3/4. Referat im Centralbl. f pathol. Anatomie 1892, Bd. III, S. 419.
7. Fraenkel, E., a) Über die Ätiologie der Gasphlegmonen. Centralbl. f. Bakteriologie 1893, Bd. XIII, S. 13.
   b) Über Gasphlegmonen. Hamburg u. Leipzig 1893. Referat im Centralbl. f. Bakteriologie 1893, Bd. XIV.
   c) Virchows Archiv, Bd. 118, S. 622.
8. Rosenbach, Mikroorganismen der Wundinfektionskrankheiten, S. 91 ff.
9. Klebs, Allgemeine Pathologie, Bd. II, S. 5.
10. Stráník, Nálezy z případů bakteriologicky vyšetřených na chirurgické klinice. Zeitschr. der böhm. Ärzte. Prag 1894.
11. Dungern, Ein Fall von Gasphlegmone unter Mitbeteiligung des Bacterium coli. Münchener med. Wochenschr. 1893, No. 40. Referat im Centralbl. f. Bakteriologie 1893, Bd. XIV, S. 668.
12. Bunge, Zur Ätiologie der Gasphlegmone. Fortschr. d. Medicin 1894, 15. Juli.

Gasabscesse und Gasphlegmonen haben ebensowenig wie die gewöhnlichen Eiterungen eine einheitliche Ätiologie. Die Untersuchungen derselben stammen vornehmlich aus der letzten Zeit und es ist nicht ausgeschlossen,

---

[1]) Dieser Aufsatz sollte eigentlich hinter dem Abschnitt „Malignes Ödem“ folgen, musste aber, da das Manuskript nicht rechtzeitig einlief, an dieser Stelle eingeschoben werden.

dass viele Fälle von Gasphlegmonen bei überhaupt nicht oder wenigstens nicht präzis vorgenommener bakteriologischer Untersuchung zu dem malignen Ödem gerechnet wurden. Es ist auch schwer, manche früher beschriebenen Fälle heute einzureihen. So z. B. die drei Fälle von Gasgangrän, beschrieben von Wicklein (1). Bei diesen ging die Gangrän zweimal von einer Maschinenverletzung aus, im dritten Fall von einem nach Erysipel zurückgebliebenen Abscess. Es wurden sowohl in den gangränösen Teilen wie in den Organen übereinstimmend stäbchenförmige Organismen gefunden. Sie liessen sich leicht färben und waren morphologisch den Rauschbrandbazillen und den Bazillen des malignen Ödems ähnlich. Dieselben erwiesen sich als ausgesprochene Anaëroben und verursachten in den künstlichen Nährböden deutliche Gasentwickelung. Die Bazillen waren, aus der Leiche oder aus Kultur übertragen, in charakteristischer Weise infektiös für Meerschweinchen, dagegen nicht für viele andere Tierarten. Sie unterschieden sich dadurch von den Bazillen des Rauschbrandes, die für Rinder und Schafe und von denen des malignen Ödems, mit denen Verfasser sie früher identifiziert hatte und die für Pferd, Rind, Schaf, Hund und Kaninchen virulent sind.

Verf. glaubt diesen Bazillus, den er »Bacillus emphysematis maligni« benennt, unterscheiden zu müssen von dem Bazillus des malignen Ödems, welche Meinung wir aber mit dem Autor nicht teilen und betrachten diesen Bazillus als eine mindervirulente Generation des Bazillus des malignen Ödems und möchten wir die Wicklein'schen Fälle lieber zu den Erkrankungen, welche unter »Malignes Ödem« eingereiht sind, zählen.

Ferner wären die Fälle von Hlava und Chiari vielleicht auch in eine eigene selbständige Kategorie einzureihen und weder zu malignem Ödem, noch zu Gasphlegmonen zu rechnen.

Hlava (2) beobachtete und untersuchte vor einigen Jahren einen Fall von emphysematösen Ödem, welches sich nach einer Perityphlitis entwickelt hatte und bis an die Halsgegend sich verbreitete und durch das Bacterium coli hervorgerufen war. Ähnliche Emphyseme kommen zu stande durch das Bacterium coli häufig in der Bauchhöhle nach Operationen am Darm.

In letzterer Zeit beschrieb Chiari (3) einen Fall von septischem Emphysem, welchen er bakteriologisch genau untersuchte. Es handelte sich um eine an Diabetes mellitus leidende Frau, welche an einer Gangrän der Zehe erkrankt war. Trotz der Amputation schritt die Gangrän weiter und es musste die Amputation des Oberschenkels vorgenommen werden. Bei der Sektion konstatierte man neben einer gewöhnlichen Sepsis, dass sowohl der Amputationsstumpf, wie die linke Gesässbacke, das Genitale externum und die Analgegend deutlich emphysematös waren und nicht allein das

subkutane und intermuskuläre Zellgewebe, sondern auch die ganze Muskulatur des Oberschenkelstumpfes und der linken Gesässbacke von reichlichen ziemlich grossen Gasblasen durchsetzt waren. Das Gewebe war ödematös infiltriert und die Muskulatur fast zerfliessend. Aus dem Gewebssafte des Amputationsstumpfes, der Muskulatur, im Blute, innerhalb der Gefässe der parenchymatösen Organe konnte nur das Bacterium coli gezüchtet werden. Auf experimentellem Wege gelang es nicht ein septisches Emphysem, analog dem bei Menschen, mit Gasbildung einhergehenden, zu erzeugen. Verf. meint mit vollem Recht, dass in seinem Falle das Bakterium coli der Erreger der Infektion gewesen war.

Ebenso verhält es sich mit den Fällen, die noch weniger in diese Gruppe gehören, von Ernst (4) und Welch et Nutall (5). Im ersten Falle handelte es sich um ein ausgebreitetes Emphysem in der Leber (Schaumleber) bei einer septischen Puerpera (jauchige Endometritis und Perforationsperitonitis). Aus dem Blute und den Organen züchtete Ernst einen gasbildenden Bazillus (Bacillus aërogenes capsulatus), welcher vielleicht gleich ist mit dem von Welch und Nutall im Leichenblut eines Schwindsüchtigen, an Aneurysma aortae verstorbenen, nachgewiesenen Kapselbazillus, einen fakultativen Anaëroben, der sich bei Gram'scher Behandlung entfärbte. Es ist wahrscheinlich, dass der von Ernst beschriebene Organismus identisch ist mit einem von Fraenkel (7) früher bei Gastritis emphysematosa mycotica gefundenen.

Wir gehen nun zu den eigentlichen Gasabscessen und Gasphlegmonen über. Dieselben sind nach dem ätiologischen Agens in zwei Gruppen zu teilen. Die erste Kategorie enthält die Fälle, welche durch einen gasbildenden anaëroben Bazillus hervorgerufen sind (Bacillus phlegmonae emphysematosae), während bei der zweiten Reihe eine gasbildende Varietät des Bacterium coli als Haupterreger fungiert.

## I. Bacillus phlegmonae emphysematosae.

Es gehören in diese Klasse die Publikationen von Levy (6) und E. Fraenkel (7).

a) In Levys Fall handelte es sich um einen von akuter Parametritis, nach normaler Geburt, ausgehenden grossen Abscess des Oberschenkels.

Anfänglich war eine starke Schwellung in der rechten Unterleibsgegend; nach 5 Monaten ist der Zustand bei hohem Fieber immer verschlimmert worden, es dehnt sich die Schwellung von der rechten Regio iliaca bis auf das ganze obere Drittel des rechten Oberschenkels aus. Perkussion giebt helltympanitischen Schall, Palpation das Gefühl, als wenn man einen luftgefüllten Raum komprimiere. Im rechten Parametrium Fluktuation und „Quatschen" nachweisbar.

Bei der, unter dem Trochanter major, vorgenommenen Incision, findet man einen grossen Abscess. Ausströmendes Gas wird unter Queck-

silber aufgefangen und die chemische Analyse desselben ergab Kohlensäure 47,845 %, Wasserstoff 20,139 %, und Stickstoff 32,021 %. Aus dem übelriechenden Eiter züchtete Levy neben spärlichen Kolonieen von Streptococcus pyogenes einen in Agar unter Gasentwickelung wachsenden feinen, ganz kurzen, unbeweglichen Bazillus, oft in langen Fäden angeordnet. Derselbe bildet ähnliche Kolonieen wie der Milzbrandbazillus und ist nach den üblichen Methoden, auch nach Gram, färbbar. Derselbe gedeiht nur bei Körpertemperatur und besass so kurze Lebensdauer, dass es nicht gelang, ihn über die erste Generation hinaus zu züchten. Autor hält diesen Bazillus, und nicht den Streptokokkus, für den Erreger der genannten Affektion, und fügt zu, dass nach der Operation die Lebensbedingungen durch den Luftzutritt ungünstig geworden waren, sodass die Heilung rasch erfolgte.

b) Fraenkel meint, dass dieser eben erwähnte Bazillus mit seinem folgenden identisch zu sein scheint, was, von der Stärke abgesehen, der Fall sein wird.

Fraenkel gelang es, in 4 von ihm beobachteten Fällen von Gasphlegmone, neben den bekannten Eitererregern einen anaëroben Bazillus zu kultivieren, der dem des Rauschbrandes und malignen Ödems ähnlich, aber doch von ihnen verschieden war. Dieser unbewegliche Bazillus ist ein meist kurzes, etwas plumpes Stäbchen, behält die Färbung nach Gram und tritt bisweilen in Form von gegliederten Fäden auf. Seine Übertragung auf Meerschweinchen erzeugte ein Krankheitsbild, welches ähnlich war dem beim Menschen: Entzündung mit Gasbildung und Gewebsnekrose im Unterhaut- und Zwischenmuskelgewebe, mit schweren Störungen des Allgemeinbefindens und in einer grossen Zahl von Fällen mit dem Tode derselben endete. Eiterbildung ist nie zu konstatieren; dieselbe entsteht nur, wenn man mit dem Bazillus Streptokokken appliziert. Durch Kochen oder Chloroformeinwirkung abgetötete Bazillenleiber, dem Meerschweinchen subkutan injiziert, bleiben völlig wirkungslos. Auf schräg erstarrtem Blutserum produzierten die Bazillen reichlich Gas und bewirkten fötide Zersetzung des Serums sowohl auf der Oberfläche, wie in der ganzen Länge angelegter Impfstiche. Fraenkel hält nach seinen Untersuchungen den gefundenen Mikroorganismus für einen pathogenen. Es scheint aber, dass er, wie der Bazillus des malignen Ödems nur den von anderen Bakterien bereits befallenen und geschwächten Organismus angreifen kann. Es ist möglich, dass diesen Bazillus schon früher vor sich hatte Rosenbach (8), ohne dass ihm die Kultur des betreffenden Mikroben geglückt wäre. Es scheint auch, dass Klebs (9), soweit aus einer kurzen Darstellung in seiner allgemeinen Pathologie ersichtlich ist, denselben gesehen hat.

Sicherlich aber war dieser Bazillus rein gezüchtet im Institut des Professor Hlava (Prag) von Stráník (10) aus einem Falle, welcher ein gangränös zerfallenes Brustdrüsenkarzinom betraf. Durch Züchtung (welche Referent kontrolliert hatte) sind einige saprogene Bakterienarten, darunter ein Gasbazillus, ähnlich dem Anthraxbazillus, gewonnen worden, mit welchem aber wenig Experimente an geeigneten Tieren gemacht worden sind. Zusammen mit Bacillus prodigiosus tötete derselbe konstant Meerschweinchen.

## II. Bacterium coli als Erreger der Gasphlegmonen.

Man ist heute gänzlich davon überzeugt, dass das Bacterium coli kein indifferenter, nur in dem Darme lebender Saprophyt ist, sondern die so zahlreichen Untersuchungen der letzten Zeit haben bewiesen, dass das Bacterium coli nicht nur Darmentzündungen und eiterige Prozesse in der Bauchhöhle hervorzurufen vermag, sondern auch an anderen Stellen des Körpers eiterige und allgemeine Prozesse verursacht.

Jene Fälle aber, wo das Bacterium coli als Erreger fungieren würde, bei typischen Gasphlegmonen, sind spärlich, und im ganzen wie nachfolgen wird, zwei. Es scheint uns, dass im Organismus das Bacterium coli nur dann eine Gasentwickelung zustande bringt, wenn in dem affizierten Körper sich reichlich Zucker befindet, analog wie wir es in künstlichen Nährböden deutlich zu sehen bekommen können. In solchem Körper, wo auch die Widerstandsfähigkeit aller Gewebe des Organismus durch Diabetes in Bezug auf Eiterung bedeutend vermindert ist, kann leichter das Bacterium coli seine pyogenen Eigenschaften zur Geltung bringen und durch üppige Vermehrung, daneben auch noch eine abundante Gasentwickelung entstehen lassen.

In der Litteratur sind nur folgende Fälle vorhanden:

a) Ein Fall von Gasphlegmone unter Mitbeteiligung des Bacterium coli von Dungern (11) erwähnt. In einem Falle von Gasphlegmone, verbunden mit eiteriger Peritonitis fand Dungern neben Streptokokken im peritonitischen Exsudate auch das Bakterium coli, welches vom Verfasser auf das genaueste identifiziert wurde. Mit Reinkulturen desselben gelang es aber nicht, bei Meerschweinchen und Kaninchen eine Gasphlegmone hervorzurufen. Nach Verfassers Ansicht handelte es sich in diesem Falle um eine Infektion vom Darme aus, und zwar, dem Sektionsbefunde nach zu urteilen, vom retroperitonealen Bindegewebe aus. Von hier aus ist sie einerseits direkt durch die Muskulatur des Rückens in das subkutane Bindegewebe fortgeschritten, andererseits auf das Peritoneum übergegangen. Als Ursache der Gasbildung wäre besonders die ausserordentlich stark gasbildende Varietät des Bacillus coli anzusehen.

b) Ein zweiter Fall ist von Bunge (12) beschrieben, welcher einen Tabiker betrifft. Im Anschluss an einen Decubitus sacralis verbreitete sich eine starke Entzündung und Infiltration über den ganzen Rücken die am 5. Tage Knistern fühlen liess und am 7. Tage unter Progredienz der Affektion den Exitus letalis herbeiführte. Bei Incision entleerte sich Eiter und eine beträchtliche Menge Gas. Bei der bakteriologischen Untersuchung des Eiters konstatierte Bunge Strepto- und Staphylokokken und zahlreiche grosse, plumpe Stäbchen, welche mit Sicherheit als Bacterium coli diagnostiziert wurden, und Proteus vulgaris. Mit Reinkulturen war es unmöglich, — auch wenn die Tiere mit Phloridzin diabetisch gemacht wurden, — ein der Gasphlegmone ähnliches Bild zu erzeugen. Ebensowenig gelangen die Versuche nach Mischinfektion. Der Verlauf der Erkrankung macht es wahrscheinlich, dass sich entsprechend der zuerst auftretenden Entzündung und Infiltration auf dem Rücken eine Phlegmone entwickelt hat und dass dieselbe erst durch den Zutritt des Bacterium coli am 5. Tage zur Gasphlegmone geworden. Der Infektionsmodus mit Bacterium coli ist bei der Nähe der Crena ani mit ihrem Organismenreichtum leicht erklärlich.

---

Aus dem erwähnten geht hervor, dass das ätiologische Substrat der Gasphlegmonen kein einheitliches ist, und dass es sich immer um Mischinfektionen handelt. Somit könnten auch die gewöhnlichen nicht pathogenen Gasbildner, wenn dieselben eventuell in eine bestehende Phlegmone gelangen, oder wenn sie zugleich mit pyogenen Mikroorganismen in einem Körper invadieren, eine abundante Gasbildung zu stande bringen.

21.

# Febris recurrens (Typhus recurrens, Rückfallfieber, Rückfalltyphus).

Von

**Ivan Honl**, Prag.

## Litteratur.

1. Obermeier, Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1873, Bd. 11, S. 145. Berliner klin. Wochenschr., No. 35.
2. Naunyn, Ein Fall von Febris recurrens mit konstantem Spirochaetengehalt. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. 1888, Bd. IV, S. 876 (Referat).
3. Kannenberg, Zeitschr. f. klin. Medicin 1880, Bd. 1, S. 506.
4. Sarnow, Der Rückfalltyphus in Halle im Jahre 1879. (Referat: Jaksch, Diagnostik.)
5. Jaksch, a) Wiener med. Wochenschr. 1884, 43. b) Klinische Diagnostik innerer Krankheiten.
6. Albrecht, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. 1890, Bd. VIII. (Referat der Pasternatzkys Arbeit.)
7. Ignatowicz, Referat der Pasternatzkys Arbeit.
8. Pasternatzky, Zur Frage über das weitere Schicksal der Spirochaeten im Blute von Recurrenzkranken (Russisch). Referat im Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. 1890, Bd. VIII, S. 329.
9. Saccharoff, Über die Ähnlichkeit der Malariaparasiten mit denjenigen der Febris recurrens (Russisch). Referat im Centbl. f. Bakteriologie 1889, Bd. V, S. 420.
10. Baumgarten, Jahresbericht 1889 und Mykologie Bd. II.
11. Pasternatzky, Eine neue Methode der Erhaltung und Kultur der Obermeier'schen Spirochaeten in Blutegeln. Centralbl. f. Bakteriologie 1891, Bd. X, S. 198.
12. Heydenreich, Über den Parasiten des Rückfalltyphus, S. 50. 1887.
13. Mocutkowskij, Experimentaluntersuchung über die Inoculationsfähigkeit der Typhen Deutsches Archiv f. klin. Medicin, Bd. XXIV.
14. Koch, Deutsche med. Wochenschr. 1879.
15. Carter, Baumgartens Mykologie.
16. Metschnikoff, Über den Phagocytenkampf bei Rückfalltyphus. Virchows Archiv 1887, Bd. 109, S. 176.

17. Klebs, Die allgem. Pathologie I, S. 380.
18. Soudakewitsch, Centralbl. f. Bakteriologie 1892, Bd. XI, S. 107.
19. Tictin, Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. XV, No. 22.
20. Karlinski, Zur Kenntnis des fieberhaften Icterus. Fortschr. d. Medicin 1890, Bd. VIII. No. 5.

Die Ursache des Rückfallsfiebers wurde im Jahre 1873 von Obermeier (1), einem verstorbenen Assistenten Virchows, im Blute der Erkrankten in einem besonderen Schraubenbakterium, das er als Recurrensspirochaete bezeichnete, festgestellt.

Sämtliche Nachuntersuchungen haben gezeigt, dass die Spirillen in keinem Falle von Recurrens fehlen, wodurch die Entdeckung Obermeiers eine wichtige Bedeutung erzielt hatte, welche noch interessanter wurde dadurch, dass hier zum erstenmale ein der Klasse der Bakterien angehöriger Organismus als der Erreger einer menschlichen Infektionskrankheit konstatiert wurde. Die Spirillen finden sich nach dem übereinstimmenden Resultate aller Beobachter nur im Blute der Fieberkranken; einige Zeit vor dem Fieberausbruch lassen sie sich schon im Blute konstatieren und während der Fieberdauer vermehren sie sich erheblich im Blute, um dann einige Zeit vor dem Absinken des Fiebers zu verschwinden. Nur eine einzige Untersuchung und zwar von Naunyn (2) hat sichergestellt, dass auch während der fieberfreien Stadien die Spirillen im Blute sich vorfanden und zwar 14 Tage hindurch. Sie waren zwar nach stattgehabtem kritischem Temperaturabfall spärlicher als während des Fiebers, verschwanden aber jedoch nicht vollständig aus dem Blute, was im Gegensatz zu allen sonstigen Angaben steht.

In den Sekreten und Exkreten Rekurrenskranker sind die Spirillen gewöhnlich nicht anzutreffen, ebensowenig ausserhalb des Körpers. Nur in einem Falle bei Rekurrensnephritis wurden sie im Harne nachgewiesen; dies gelingt aber nur dann, wenn während des Fieberanfalles Blutungen in die Nieren erfolgen. Dagegen gibt Kannenberg (3) an, dass durch die Nieren während der Fieberanfälle verschiedene Mikroorganismen in grosser Zahl ausgeschieden werden.

Die Rekurrensspirillen sind danach strengste Blutparasiten.

Sie präsentieren sich unter dem Mikroskope, im nativen Blute betrachtet, als zierliche ungegliederte wellige Fäden, in ihrer Länge wechselnd, ungefähr 6—7fache Länge des Durchmessers eines roten Blutkörperchens besitzend. Sie sind an den Enden deutlich zugespitzt, wodurch sie der Spirochaete dentium frappant ähnlich sind. Sie kommen nie in Kommaform oder in S-förmigen Schraubenabschnitten, sondern stets nur in der Form der Schraubengestalt zur Beobachtung. Sie zeigen eine lebhafte stossartige Bewegung in der Richtung ihrer Längsachse; sie gleiten

in raschen Drehungen bald nach der einen, bald nach der anderen Seite hin durch das Gesichtsfeld. Die Bewegungen der Spirillen werden durch Geisselfäden vermittelt. Diese Bewegungen der Spirillen bewirken, dass man beim Betrachten des Blutes auch mit schwachen Vergrösserungen eine eigentümliche Unruhe des Blutes sieht, welche den Untersucher sofort auf die Anwesenheit von Rekurrensgebilden aufmerksam machen muss. Dieselben sind ungemein empfindlich gegen Reagentien aller Art. Der Zusatz von destilliertem Wasser genügt, um dieselben zum Verschwinden zu bringen. Die Färbung der Rekurrensspirillen geschieht leicht mit wässerigen Anilinfarben. Sauere Farblösungen nehmen die Spirillen nicht an. Sehr geeignet ist auch die Günther'sche Methode zur Darstellung der Rekurrensspirillen im Blutpräparate. Gram'sche Färbung fällt negativ aus.

Die Zahl der Spirillen, welche man in einem Gesichtsfelde zu sehen bekommt, ist sehr variabel und geht häufig der Schwere der Fiebererscheinungen nicht parallel.

In den fieberfreien Perioden haben Sarnow (4) und später Jaksch (5) im Blute, so lange noch ein Rückfall zu befürchten ist, eigentümliche stark glänzende, an Diplokokken erinnernde Gebilde gesehen; sie treten besonders zahlreich vor dem Anfall auf. Ja, es schien sogar Jaksch in einzelnen Fällen, dass diese vermutlichen Diplokokken unmittelbar im Beginne des Anfalles zu kurzen, dicken Stäbchen auswuchsen, aus denen sich die Rekurrensspirillen entwickeln. Diese Diplokokken, sowie Körnchen oder Pünktchen, die man im Blute Rekurrenskranker ausser Spirochaeten findet, werden von manchen Autoren als Spirochaetensporen angesehen, die als solche ins Blut gelangen, sich dort zu Spirochaeten entwickeln und auf diese Weise den Anfall hervorrufen. Gegen das Ende des Anfalls sollen die Spirochaeten zu diesen Körnchen (Sporen) zerfallen und dann irgendwo im Organismus, z. B. in der Milz, aufgespeichert bleiben; später wachsen dieselben zu den charakteristischen Spirochaeten aus und verursachen einen neuen Anfall.

Von späteren Beobachtern wurden diese eigentümlichen Gebilde auch im Blute von Abdominaltyphuskranken und sogar in der Rekonvalescenz von anderen Infektionskrankheiten gesehen und infolge dessen als für die Rekurrens nicht charakteristisch auch gar nicht berücksichtigt.

Erst von Albrecht (6) wurde die Aufmerksamkeit der Beobachter auf dieselben wieder gelenkt. Demselben ist es gelungen, ausserhalb des Organismus (in der feuchten Kammer) im Blute Rekurrenskranker während der Apyrexie, das die oben erwähnten Mikroorganismen in grosser Menge enthielt, die Rekurrensspirochaeten zu züchten, daher betrachtete er diese Gebilde als Keime der Spirochaeten. Obzwar Albrecht nicht mit Rein-

kulturen experimentierte, so sind nichtsdestoweniger seine Untersuchungen von Bedeutung.

Ignatowicz (7) fand im Blute Rekurrenskranker ausser Spirochaeten noch drei Bakterienarten; seine Untersuchungen hat er aber nicht weiter fortgesetzt.

Pasternatzky (8) hat Gelegenheit gehabt, zwei Rekurrensepidemieen zu untersuchen. Er beobachtete, dass, wenn man ein mikroskopisches Präparat, welches zahlreiche lebende Spirochaeten enthält, mit heissem Wasser übergiesst, aber so, dass letzteres nicht unter das Deckglas gelangt, die Spirochaeten aus dem Gesichtsfelde fast ganz und gar verschwinden, und statt ihrer erscheinen in grosser Menge kleine bewegliche Körnchen, bald einzeln, bald zu Ketten angeordnet. Diese Gebilde hat Verfasser niemals im Blute verschiedener anderer Krankheiten konstatiert. Nur bei Typhus abdom. und exanthematicus fanden sich im Blute vereinzelte Körnchen. Die körnigen Gebilde findet man niemals im Blute Rekurrenskranker während des Anfalls.

Ausserdem kommt in einem Rekurrensblute, besonders nach den Fieberanfällen, sowohl freies Pigment (Melanin) als auch solches, welches an die weissen Blutzellen gebunden ist, vor.

Die biologischen Eigenschaften der Spirochaeten wurden von verschiedenen Autoren untersucht, namentlich wurde ihrem Verhalten gegenüber höheren Temperaturen grosse Aufmerksamkeit geschenkt. Es sollen hohe Temperaturen (nach einigen 42,5—46° C., nach anderen sogar höhere 60—65° C.) die Bewegungen derselben hemmen, welche Erscheinung von einigen Autoren (Heydenreich) als deren Absterben angesehen wird. Doch ist das Aufhören der Bewegungen der Spirochaeten nicht als Absterbeerscheinung anzusehen, da sie wieder beginnen, sobald die Temperatur erniedrigt wird.

Saccharoff (9) hält die bekannten von Ponfick, Heydenreich u. a. näher beschriebenen, im Blute von Rekurrenskranken vorkommenden Protoplasmaklumpen, welche bisher für verfettete Leukocyten (resp. Milz- oder Knochenmarkzellen) angesehen wurden, für Hämatozoen und zwar für die spezifischen Hämatozoen der Febris recurrens.

Aus Fragmenten des Protoplasmas dieser »Parasiten« sollen sich dann junge Hämatozoenformen entwickeln, welche in die roten Blutkörperchen eindringen und in ihnen heranwachsen; aus Fragmenten des Kerns sollen spirochaetenähnliche Formen hervorgehen; so entständen möglicherweise die typischen Rekurrensspirillen. Es haben wahrscheinlich zu dieser Annahme den Verfasser geführt gewisse Ähnlichkeiten der Malariaparasiten mit den Rekurrensspirillen. Wie Baumgarten (10) aber bemerkt,

findet man die als Protozoen angesprochenen Protoplasmagebilde ausser bei Rekurrens auch noch bei vielen anderen Krankheiten im Blute.

Die künstliche Züchtung der Rekurrensspirillen auf Nährböden ist bisher nicht gelungen, da, wie erwähnt, die Spirillen strenge Parasiten vorstellen, die nur im Tierkörper gedeihen können. In Blutegeln, die sich mit dem Blute Rekurrenskranker vollgesaugt hatten und auf Eis aufbewahrt waren, blieben die Spirochaeten, wie Pasternatzky (11) gezeigt hat, längere Zeit (10 Tage) lebend erhalten; sie werden auch im Körper der Blutegeln resistenter gegen niedere Temperatur als etwa in Glaskapillaren.

Heydenreich (12) fand, dass die Rekurrensspirillen im Blute, das in Glasröhrchen eingeschlossen ist, bei Temperaturen zwischen 16—22 ° C. bis 14 Tage lang lebten, während sie bei 37 ° C. nur etwa 20, bei 39,5 ° C. bis 41,7 ° C. nur 5—12 Stunden sich lebendig erhielten und bei 42,5 ° C. bereits in 2—3 Stunden abgestorben waren. Aus diesen Beobachtungen lässt sich kein Schluss für die im lebenden Blute wachsenden Spirillen ziehen, da das dem Körper entnommene Blut kein günstiger Nährboden mehr für die Spirillen ist.

Auch über das Sauerstoffbedürfnis der Rekurrensspirillen ist nichts sicheres festgestellt.

### Übertragung der Rekurrens.

Durch Verimpfung des spirillenhaltigen Blutes kann man die Febris recurrens übertragen. Es sollen hier erwähnt werden die erfolgreichen Übertragungsversuche mit spirillenhaltigem Blute, welche von Mocntkowskij (13) im Jahre 1876 an Menschen, von Koch (14), Carter (15) und Metschnikoff (16) an Affen ausgeführt wurden. Es ist hervorzuheben, dass bei der künstlichen Infektion der Affen gewöhnlich nur ein Anfall zu stande gebracht wird.

Da diese Experimente sehr wichtig für die Heilung des Rekurrens beim Menschen uns erscheinen, so wollen wir in Kürze die Metschnikoffs referieren. Aus ihnen geht hervor, dass Affen sehr empfänglich sind, gegen die künstliche Infektion mit Rekurrens. Auch wiederholte Impfungen sind fast regelmässig von Erfolg begleitet, die zweite Infektion verläuft aber milder, als die erste. Aus den experimentellen Untersuchungen Metschnikoffs ergab sich weiter, dass im Beginn der Affektion d. h. sobald im Blute die ersten Spirillen auftreten (2—4 mal 24 Stunden nach der Impfung) die Mikroorganismen sich ausschliesslich auf das Blut beschränkt und sich frei in demselben befinden und niemals im Innern der Leukocyten. Auch am zweiten Tage des Anfalles sind die Spirillen noch wesentlich im Blute vorhanden, doch findet sich daneben

eine gewisse Anzahl in der Milz vor und unter diesen wieder einige im Protoplasma der Zellen und zwar von Zellen, welche in die Klasse der Leukocyten mit gelappten Kernen gehören, also nicht mit den eigentlichen Pulpazellen verwechselt werden können.

In der Zeit der vorkritischen Temperaturerhöhung verschwinden die Spirillen völlig aus dem Blute und gehen vollständig in die Milz über, um hier zum grössten Teil von dem Protoplasma der gelapptkernigen Leukocyten — Mikrophagen — aufgenommen zu werden. Leber, Lymphdrüsen, Knochenmark bleiben völlig frei.

Während der Krisis sammeln sich die Spirillen in der Milz an und halten sich hier auch im Verlaufe des apyretischen Stadiums, häufig in dichten Knäueln im Innern der Zellen zusammengeballt. Nach Metschnikoffs weiteren Untersuchungen ist sichergestellt, dass die von Phagocyten aufgenommenen Spirillen keineswegs abgestorben, sondern noch lebensfähig und virulent sind.

Es ist aber nicht bestimmt, wie die Spirillen die Krankheit erzeugen und ob das Fieber der Effekt eines von ihnen erzeugten Giftes ist. Es ist auch nicht bekannt, wie die natürliche Ansteckung der Krankheit sich vollzieht. Da die Spirillen ausserhalb des Körpers; im Wasser, auf Nahrungsmitteln, in der Luft wegen des Mangels an resistenten Dauerformen ihre Lebensfähigkeit sehr bald verlieren, so können die regulären Infektionsmodi i. e. Übertragung durch Einatmung oder durch den Digestionstraktus ausgeschlossen werden. Klebs (17) weist, mit Bezugnahme auf die ermittelte Thatsache, dass Flöhe Milzbrandbazillen aufnehmen, auf die Möglichkeit einer Übertragung durch »blutsaugende Hautparasiten« hin.

Die Penetrationsfähigkeit der Spirillen durch Kapillaren ist höchstwahrscheinlich gemacht durch den Umstand, dass intrauterine Übertragung der Spirillen auf Föten, deren Mütter während der Gravidität an Rekurrens erkrankt waren, beobachtet wurde.

Eine besondere geographische Beschränkung des Typhus recurrens ist nicht bekannt; es scheint, dass Hunger und Not, Anhäufung von Bewohnern einen günstigen Boden für die Entstehung dieser Erkrankung bereiten.

Die Heilung des Rekurrens, der bekanntlich in der Mehrzahl der Fälle in Genesung ausgeht, ist in ihrem Wesen noch nicht erklärt. Nach Heydenreich (l. c.) gehen die Spirillen durch die hohe Temperatur des Kranken auf der Höhe der Anfälle zu Grunde. Diese Annahme ist jedoch keinesfalls erwiesen, ja sogar unwahrscheinlich, da selbst die Maximaltemperatur von 42—43 ° C. zwar eine Sistierung der Proliferation der Spirillen, nicht aber eine Tötung derselben herbeiführt.

Nach den erwähnten Untersuchungen Metschnikoffs sammeln sich die Spirillen während der vorkritischen Temperatursteigerung in der Milz an

ınd gehen dort nach der Ansicht Metschnikoffs durch Phagocyten zu Grunde. Baumgarten aber sieht hierin keinen Heilungsvorgang und äussert sich dahin, dass eine spontane Erschöpfung der Proliferationskraft der Bakterien, welche nach immanenten Lebensgesetzen nur kurze Lebensdauer haben, entsteht. Die weiteren Fiebercyklen erklärt Baumgarten aus neuen Generationsreihen, die aus einigen dem Untergang nicht anheimgefallenen Spirillenindividuen sich heranbilden. Die schliessliche Heilung könnte mit einem Unempfänglichwerden der Blutmasse zusammenhängen.

Wir möchten noch zuletzt auf die Bedeutung der Milz bei Febris recurrens hinweisen. Soudakewitsch (18), welcher Affen, denen er früher die Milz exstirpiert hatte und nachträglich künstlich mit Rekurrens infizierte, überzeugte sich, dass diese Tiere immer zu Grunde gehen; daraus deduziert Soudakewitsch, dass ein entmilzter Organismus ein günstiges Medium für die unbeschränkte Entwickelung der Spirillen ist.

Diese Versuche kontrollierte Tictin (19) und erzielte ganz abweichende Resultate von denen Soudakewitschs, da auch die entmilzten Affen genasen.

---

Da die beschriebenen Spirillen bis jetzt nur im Blute von Rekurrenskranken beobachtet wurden, in anderem normalem oder pathologischem Blute stets fehlen, so ist ihre spezifische und diagnostische Bedeutung bei Rekurrens unanfechtbar.

Im Blute Malariakranker können allerdings ähnliche Gebilde vorkommen, wie Jaksch und Canalis angeben, doch wird dann der anderweitige Blutbefund immer die Diagnose sichern.

Es scheinen übrigens die Rekurrensspirillen bei einer bereits bestehenden Malariainfektion in wesentlich anderen Formen auftreten zu können, wie die Beobachtung von Karlinski (20) ergibt; es scheint nämlich, dass in diesen Fällen die Obermeier'schen Rekurrensspirillen durch den Einfluss des Malariagiftes in bestimmter Weise degenerierten.

---

22.

# Die durch Cladothricheen (Streptothricheen etc.) hervorgerufenen Erkrankungen.

Von

**Hans Eppinger,** Graz.

## Litteratur.

1. Baumgarten, P., Jahrbuch der pathologischen Mykologie, S. 866.
2. Naunyn, Mitteilungen aus der medicinischen Klinik in Königsberg. Leipzig 1888. S. 296.
3. Rosenbach, Über das Erysipeloïd. Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. XXXVI, S. 346.
4. Eppinger, Über eine neue pathogene Cladothrix und eine durch sie hervorgerufene Pseudotuberculosis (cladothrichica). Zieglers Beiträge, Bd. IX, S. 287.
5. Schmorl, Über ein pathogenes Fadenbakterium (Streptothrix cuniculi). Zeitschr. f. Thiermedicin 1891, S. 375.
6. Nocard, Note sur la maladie des boeufs de la Quadeloupe connue sous le nom de Farcin. Annales de l'institut Pasteur, II, 1888, p. 293.
7. Rabe, Über einen neu entdeckten pathogenen Mikroorganismus beim Hunde. Berliner thierärztl. Zeitung 1888, S. 65.
8. Hesse, Über Actinomykose. Zeitschr. f. klin. Chirurgie, Bd. XXXIV, S. 275.
9. Acosta et E y Grande Rossi, Description de un nuovo cladothrix — cladoth. invulnerabilis. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. XIV, S. 14.
10. Büsgen, Kulturversuche mit Cladothrix dichotoma. Bericht der deutschen botanischen Gesellschaft 1894, S. 147.
11. Almquist, Untersuchungen über einige Bakteriengattungen mit Mycelien. Zeitschr. f. Hygiene, Bd. VIII, S. 189.
12. Gasperini, Alteriori ricerche sul gen. Streptothrix come contributo allo studio dell' Actinomyces Harz. Rivista generali italiano de clinica medica 1892, No. 90; dann: sopra una nuova specie appartenante al genere Streptothrix Cohn. Societa de Scienze Naturali. Pisa 1891, p. 267.
13. Gasperini, Recherches morphologiques et biologiques sur un microorganisme de l'atmosphère, le Streptothrix Foesteri Cohn. Annales de micrographie. Paris 1890.
14. Gruber, M., Micromyces Hofmanni, eine neue Hyphomycetenart. Archiv f. Hygiene, Bd. XVI, Heft I.

15. Doria-Rossi, E. D., Su di alcune specie di „Streptothrix“ trovata nell' aria studiate in rapporto a quelle gia note e specialmente all' Actinomyces. Annali del Instituto d'Igyene della universita Roma 1891, Fasc 4.
16. Sauvageau, C., et Radais, M., Sur les genres Cladothrix, Streptothrix, Actinomyces et description de deux Streptothrix nouveaux. Annales de l'institut Pasteur, T. VI, p. 242.
17. Gasperini, Bericht des internat. Congresses in Rom 1894. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. XV, S. 684.
18. Terni, Bericht des internat. Congresses in Rom 1894. Centralbl. f. Bakteriologie, Bd. XV, S. 684.
19. Birch-Hirschfeld, Realencyclopädie Eulenburgs; Artikel — Actinomyces. Separatabdruck.
20. Ammentorp, Zur Ätiologie der Actinomycosis. Wiener klin. Wochenschr. 1894, No. 38, S. 514.
21. Illich, Beitrag zur Klinik der Actinomycose. Wien 1892. Verlag von Josef Safan.
22. Mündler, Drei Fälle von Actinomycosis des Kehlkopfes. Beiträge zur klin. Chirurgie, Bd. VIII, Heft 3.
23. Zaufal, Actinomycotische Abscesse in der Nähe des Warzenfortsatzes. Prager med. Wochenschr. 1894, No. 27, 29.
24. Pawlowsky et Maksuloff, Sur la phagocytose dans l'Actinomycose. Annales de l'institut Pasteur 1893.
25. Samter, Ein Beitrag zur Lehre der Actinomycose. Langenbecks Archiv f. klin. Chirurgie, Bd. XLIII. Heft 2.
26. Leith, R. F. C., Actinomycosis of the colon, liver and lung. Edinburgh Hospital Reports, Vol. II, May 1894.
27. Bristowe, Transactions of the pathology Society. Londres 1881, p. 320.
28. Vandyke-Carter, Ibid. 1886.
29. Köbner, Demonstration eines Pilzpräparates von Madurafuss aus Italien. Archiv f. Dermatol. u. Syphilis 1891, S. 843.
30. Boyce, Eine neue Streptothrixart bei der weissen Varietät des Madurafusses. Hygien. Rundschau, IV, No. 12.
31. Kanthak, Madura Disease (Mycetoma) and Actinomycosis. Journal of Pathology and Bacteriology 1892. October 1892.
32. Hewlett, Referat im Bulletin medical, 6 Juillet 1892. p. 320.
33. Gémy et Vincent, Sur une affection du pied analogue à la maladie de Madura. Société française de dermatol. et de syphiligraphie. Seance 23 Avril 1892.
34. Surveyor. Madura foot of India. The Report and procedings of the royal society 1893.
35. Boyce et Surveyor, Upon the existence of more than one fungid in Madura disease (Mycetoma). Ibid., Vol. LIII, 1893.
36. Paltauf, Bericht über d. Section der patholog. Anatomie der Naturforscherversamml. in Wien. Centralbl. f. path. Anatomie, Bd. V, S. 865.
37. Vincent, Étude sur le parasitisme du „pied de Madura“. Annales de l'institut Pasteur, Vol. VIII, 1894. p. 129.

Die Lehre von den durch Cladothricheen hervorgerufenen Erkrankungen ist eingeführt worden durch die bekannten Mitteilungen von Naunyn und Rosenbach. Die Erstere betrifft ein 17 jähriges Mädchen, das an Chorea St. Viti gelitten und unter Collapserscheinungen gestorben

war. Die Sektion zeigte unter andern einen Abscess der Tonsillen, Endocarditis der zweizipfligen Klappen, braunrote Verfärbungen der Pia. Neumann erkannte in letzteren, Baumgarten in den endocarditischen Auflagerungen Pilze, die Zopf als solche bestimmte, die eine Stellung zwischen den Cladothricheen und Leptothricheen einnehmen. Rosenbach beschrieb ein Erysipeloid, als dessen Erreger ein fadenbildender Pilz mit Scheinverzweigungen, wie sie der Cladothrix zukommen, gefunden wurde.

Dann gehört hierher die Arbeit Nocards über den Farcin du Boef, als dessen Ursache er einen Mikroorganismus beschreibt, der verzweigte Fäden bildet, an denen die Art der Verzweigung als eine Scheinverzweigung erkannt wurde. Demgemäss, dem Einteilungsgrunde Cohns entsprechend, nennt Nocard den gefundenen Mikroorganismus eine Cladothrix.

Eppinger beobachtete einen Fall von Gehirnabscess mit Durchbruch in den Seitenventrikel und folgender Meningitis cerebrospinalis. Es fanden sich in den Lungen fibröse und verkalkte Knoten, sonst auch verkalkte Bronchialdrüsen, dann ein Traktionsdivertikel des Ösophagus, in dessen durch fibröse Stränge gegitterter Basis Askariden eingezwängt waren. In dem kleistergleichen Eiter des Gehirnabscesses, im Exsudate der Meningitis cerebrospinalis wurden verzweigte Mikroorganismenfäden gefunden. Aus der Kultivierung derselben ergab sich, dass die Fäden Scheiden besitzen und segmentiert sind, wobei die Glieder gegen den Apex des Fadens immer kürzer und kürzer werden, bis am Apex selbst nur kubische Elemente zum Vorschein kommen, die offenbar abgestossen werden, und zu neuen Fadenbildungen auswachsen. Dieselben bilden dann Kolonieen, die die Sternform besitzen und diese auch bei fortschreitendem Wachstum behalten. Direkte Beobachtungen belehrten darüber, dass die Verzweigung durch seitliches Auswachsen des apikalwärts gerichteten Endes eines Gliedes des Fadens erfolgt, und demnach als Scheinverzweigung angesehen werden musste. Dieserwegen und wegen der Sternform der Kolonieen sowohl am festen, wie im flüssigen Nährboden, wurde der gefundene und die vorgelegene Erkrankung offenbar hervorrufende Mikroorganismus als Cladothrix erkannt und als Cladothrix asteroides bezeichnet. Derselbe kommt am besten auf Glyzerinagar fort, kann aber auch auf jedem der bekannten festen Nährböden gezüchtet werden und ergibt auf denselben äusserst charakteristische Kulturformen. Diese Cladothrix ist entschieden pathogen und ruft bei Meerschweinchen und Kaninchen das typische Bild einer Pseudotuberkulose hervor. Es scheint, dass sie auch beim Menschen eine Pseudotuberkulose hervorruft, da der Gehirnabscess bei mikroskopischer Untersuchung als durch Zerfall tuberkulöser Herde hervorgerufen bezw.

gebildet erachtet wurde, und die knotigen Veränderungen der Lunge, der Pleura und der Bronchialdrüsen, in welch letzteren wirkliche wenn auch inkrustierte, abgestorbene Fäden gefunden wurden, auf die gedachte Erkrankung hinweisen.

Ausser bei Menschen, wurde auch bei Tieren die Cladothrix als Erreger von bei denselben vorkommenden Erkrankungen erkannt. So hat Rabe bei 2 Hunden, von denen der eine eitrige Exsudate an den Pfoten, der andere solche in der Parotis und am Peritoneum dargeboten hatte, beim ersteren im Haut- und Unterhautzellgewebe, beim letzteren namentlich in den stäubchenartigen, korngleichen Auflagerungen und den eitrig infiltrierten Drüsen des grossen Netzes und Gekröses Büscheln von geraden und mannigfach gebogenen Fäden gefunden, die aus gleich grossen Stücken zusammengesetzt waren, Zweige und Äste zeigten und in keulenförmigen Enden ausliefen. Er bezeichnete diesen Mikroorganismus als Cladothrix canis.

Eine sehr interessante Beobachtung rührt von Hesse her, die sich auf einen vom Rektum ausgehenden, nach der linken Leistengegend und der linken Wirbelsäule hin sich erstreckenden Abscess bezieht, neben welchem noch ein intraabdominaler Abscess zwischen rechter Niere, dem Duodenum und dem Colon transversum sich vorgefunden hatte. In dem Eiter fanden sich aktinomycesartige Drusen ohne Kolben. In Kulturen, die leicht gelangen, fanden sich lichtgelb gefärbte Kolonieen, die nach 5 Tagen bis linsengross wurden und zu dieser Zeit bereits Lufthyphen darboten. In den Kolonieen fanden sich verzweigte und unverzweigte Fäden, ferner helle und etwas färbbare Schläuche. Die Fäden waren mit schlauchartigen Scheiden versehen, aus denen die Endglieder als kokkengleiche Gebilde austraten, die zu Fäden, die sich dichotomisch teilen, auswuchsen. Der Pilz wuchs auf allen möglichen Medien, ist aërob und unterscheidet sich wesentlich von allen bis dahin bekannten Cladothricheen und Aktinomycen. Hesse nennt ihn Cladothrix liquefaciens.

Wir begegnen noch Cladothrixfunden bei Acosta und E. y Grande Rossi, die aus dem Wasser des Ventoflusses eine Cladothrix züchteten, der sie wegen ihrer Widerstandsfähigkeit gegen alle pilzliche Organismen sonst tötende Einflüsse den Namen Cladothrix invulnerabilis beigelegt haben.

Zu dieser Reihe von Beobachtungen von Cladothricheen als Krankheitserreger oder als Funde im Wasser gesellen sich solche von Streptothrix. Wir müssen gleich hier bemerken, dass, wiewohl von vielen Seiten Cladothrix und Streptothrix in nahe und sogar auch verwandte Beziehung gebracht worden sind, doch ein grosser Unterschied zwischen beiden anerkannt werden soll. Wir sind E. Sauvageau und M. Radais sehr verbunden, dass sie in so dringender Weise auf den Unterschied zwischen

den beiden sich verzweigenden, Fäden und förmliche Mycelien bildenden Mikroorganismen: Cladothrix und Streptothrix aufmerksam gemacht haben, wiewohl wir ihnen in ihren Schlüssen bezüglich der Zuteilung der bekannten Fälle von Cladothrixmykose zu denen der Streptothrixmykose nicht beipflichten können.

Bekanntlich haben F. Cohn, dann de Bary und auch Zopf die Cladothrix dahin definiert, dass sie eine solche Spaltpilzgattung vorstelle, die durch aus Zellen zusammengesetzte, mit einer Scheide versehene Fäden mit sogenannter Scheinverzweigung ausgezeichnet ist. Als Paradigma gilt Cladothrix dichotoma, ein Riesenspaltpilz, an dem die soeben gedachten Eigentümlichkeiten deutlich ausgeprägt erscheinen. Nun hatte Cohn in von Graefe und dann von Förster aus dem Thränenkanal extrahierten Massen einen sich verzweigenden Fadenmikroorganismus gefunden, den er der Cladothrix nicht gleichstellen und auch von Leptothrix unterscheiden konnte. Er nannte ihn Streptothrix Försteri mit dem Bedeuten, dass es sich nicht angeben lässt, wohin er seiner Verwandtschaft nach gehört.

Trotzdem werden seit dieser Zeit Cladothrix und Streptothrix zum Teil als identisch, zum Teil als zusammengehörig betrachtet (Winter, Zopf, Billet). Cienkowsky hat bei Cladothrix dichotoma Scheinverzweigungen der Fäden nicht finden können, was allerdings den Anforderungen an Cladothrix nicht entspricht. E. Macé hat die Cladothrix dichotoma auf festem Nährboden rein gezüchtet. Er fand auf Gelatine nach 4—5 Tagen sehr kleine Punkte, die mit braunen Höfen umgeben waren. Auf der Oberfläche bildet sich dann ein braunes Schüppchen mit weisslichem Anflug. Allmählich sinkt die Kolonie ein, die Gelatine verflüssigend. Trotzdem hat er die Schwierigkeit der Trennung der Begriffe von Cladothrix und Streptothrix nur erhöht, indem er solche Beschreibungen liefert, dass man sich keine Vorstellung davon zu machen vermag, was unter der einen und was unter der anderen Pilzsorte zu verstehen ist. Ebensowenig schaffte Billet Klarheit über vorliegenden Gegenstand.

Daher kommt es, dass Autoren, die verzweigte Fadenmikroorganismen gefunden haben, bei deren näheren Untersuchung sich der Aufbau derselben aus kokkenähnlichen Gebilden und kurzen Stäbchen und dann kein spezifisches Fruktifikationsorgan nachweisen liessen, sich für dieselben des Namens Streptothrix bedient haben. Sie wiesen zugleich auf die Zugehörigkeit der Streptothrix zu Cladothrix hin und gebrauchten beide Bezeichnungen promiscue. Für andere Autoren, die das Vorkommen von kokkengleichen Gebilden und kurzen Stäbchen bezw. Bakterien neben verzweigten Fäden besonders berücksichtigten, auch die Entwickelung der Fäden aus den Stäbchen, der Stäbchen aus den Kokken, und die Abkunft dieser von den apikalen Enden der verzweigten Fäden nicht als einer und derselben

Spezies zukömmlich erachteten, gelten Cladothrix und Streptothrix als pleomorphe Mikroorganismen.

Es hat sich schon S. Winogradsky sehr scharf ausgesprochen gegen die Auffassung einer Pleomorphie der Cladothrix. Büsgen schloss sich ihm an, indem er die Cladothrix dichotoma rein kultivierte und die Entwickelung derselben genau verfolgen konnte. Die Kulturen, die er auf Gelatine gewonnen, sind allerdings verschieden von denen, die Macé beschrieben. Er schildert sie als kreisförmige Flecken mit Höfen, die aus strahlig angeordneten Fäden bestehen. Die Fäden sind mit Scheiden versehen und in ihnen die Zellen drinn. Auch der Referent vermochte sich, bei dem Umstande, als er bei der von ihm gefundenen Cladothrix asteroides, bei deren Bestimmung als solcher er die erforderlichen Nachweise der Zusammensetzung der Fäden aus Gliedern innerhalb einer Scheide und dann der Scheinverzweigung durch direkte Beobachtung beigebracht hatte und das Auswachsen der apikalen kubischen Zellen zu Stäbchen und dann zu Fäden konstatieren konnte, für die Bezeichnung: pleomorphe Organismen nicht zu erwärmen.

Bei dem früher erwähnten Umstande, dass Cladothrix und Streptothrix teils als identische, teils als sehr nahe verwandte Pilzspezies angesehen wurden, ist es nicht zu verwundern, dass neugefundene, durch Verzweigung ausgezeichnete Pilzformen, die nicht zu Leptothrix, nicht zu Hyphomyceten gerechnet werden wollten, in sonstigem Aussehen aber der bekannt gewordenen pathogenen Cladothrix gleichkamen, als Streptothrix in die Litteratur eingeführt, ja da und dort von anderen Autoren wirklich als Cladothrix aufgenommen worden sind.

Hierher gehört vor allem die von Schmorl entdeckte Streptothrix cuniculi, welche eine mörderische Enzootie unter den Kaninchen des Leipziger pathologischen Institutes hervorrief. Die Krankheit bestand in fortschreitender phlegmonöser Entzündung der Unterlippe, des Halses, der Brust- und Bauchhöhle, der die Tiere in 12—16 Tagen erlagen. Das betreffende Bakterium bestand aus Fäden, die von Scheiden umgeben sind und sich aus an der Basis kubischen, am oberen Ende zylindrischen Gliedern zusammensetzen. Andeutungen falscher Verzweigung wurden, wenn auch selten, gesehen. Diese Streptothrix cuniculi ist streng anaërob, und Kulturen derselben sind nur auf Blutserum zu erhalten.

E. Almquist hat drei Streptothrixarten beschrieben, von denen die eine aus einem Falle von Meningitis cerebrospinalis gezüchtet wurde, während die beiden anderen Gewässern entstammten. Die erstere, als die interessantere Form, bot folgende charakteristische Merkmale: kreideweisse, krustengleiche Kolonieen auf der Oberfläche der Gelatine von halbsphärischer Form, die allmählich die Gelatine verflüssigen und nach Schimmel riechen.

Auf Agar bilden sich auch krustenartige weisse Kolonieen, die miteinander zusammenfliessen: auf Bouillon dünne Krusten, die sich nach und nach runzeln. Das Mycel besteht aus ungegliederten Fäden mit echter Verzweigung. An den Krusten bilden sich Luftfäden, die sich rasch in kleine ovale oder kubische Zellen teilen. Diese wie die Fäden färben sich sehr leicht.

Bei allen drei Streptothrix hat Almquist die der Streptothrix Cohn zukommenden Merkmale erkannt, weswegen er sie nach der Systematik Brefelds als Streptothrix zwischen die Schisto- und die Hyphomyceten rangiert.

Gasperini hat die von ihm beschriebene Streptothrix aus der Luft gewonnen; sie bildet auf festen Nährböden schmutzigweisse Krusten mit reichlichen Sporen, unter denen offenbar die kleinsten Endglieder der Fäden verstanden werden, und die die kokkengleichen Gebilde abgeben, die bei Cladothrix und Aktinomyces neben den Stäbchen- und Fadenformen gesehen werden können. Gasperini beschreibt noch eine andere Streptothrix, die ebenfalls der äusseren Luft entstammt, und die von der soeben erwähnten nur durch sehr geringfügige Eigentümlichkeiten verschieden ist. Sie ist sehr ähnlich der Streptothrix Försteri und erzeugt Pseudotuberkulose.

M. Gruber beschreibt ein von Th. von Genser in zufällig verunreinigter, millionenfach verdünnter Vaccine-Lymphflüssigkeit gefundenes und gemeinsam mit G. Hofmann von Wellenhof studiertes Mikrobion als Micromyces Hofmanni. Diese Bezeichnung präoccupiert in der That nichts. Der M. Hofmanni ist sowohl der Cladothrix wie auch der Aktinomyces sehr nahe verwandt, und zwar letzterem wegen der keulenförmigen Anschwellungen an den Enden der Fäden und ihrer Zweige. Es erscheint bemerkenswert, dass dieses Mikrobion sich namentlich für Kaninchen pathogen erwiesen hatte. Nach subkutaner Injektion nicht zu geringer Mengen von Kulturen bilden sich knotige Anschwellungen, d. h. fibrinös zellige Exsudationen mit raschem Zerfall derselben und bald beginnender Abkapselung durch neugebildetes Bindegewebe. Im angehenden Exsudate gehen die injizierten und jedenfalls nur spärlich weiter gediehenen Pilzmassen zu Grunde, sodass im fertigen Knoten nichts mehr von den Mikromycen nachgewiesen werden kann. Es scheint also, dass das injizierte Mikrobion mehr als Fremdkörper denn als Parasit wirkt.

Zufällige, bei Untersuchung von Luftkeimen gefundene Befunde stellen die vier Streptothrixspezies vor, die E. D. Doria beschrieben und nach den verschiedenen Farben, die ihre Kolonieen auf festen Nährböden gebildet haben, als St. albidoflora, carnea, aurantiaca und violacea benannt hatte. Ausserdem fand Doria bei seinen Luftuntersuchungen auch zwei Streptothrixformen, von denen die eine der von Cohn als Str. Foersteri

(Gasperini), die andere der von Almquist gefundenen Streptothrix geglichen hatte. Doria betont die nahe Verwandtschaft der von ihm gefundenen Streptothrix mit der Cladothrix asteroides und dem Aktinomyces und räumt ihnen eine Stelle zwischen den Schisto- und Hyphomyceten ein.

C. Sauvageau und M. Radais nehmen anlässlich der Beschreibung der von ihnen zufälligerweise in Wasser und einer verunreinigten Platte gefundenen zwei Streptothrixspezies (Oospora Metschnikoffi und Oospora Guignardi) entschiedene Stellung in der Frage betreffs Cladothrix, Streptothrix und des Aktinomyces. Sie definieren die Cladothrix im Sinne von F. Cohn und rechnen sie deswegen zu den Schistomyceten. Sie erkennen in der Cladothrix einen Verband von Individuen, die in einer Hülle, Scheide befindlich sind. Die Streptothrix rechnen sie zu den Hyphomyceten und messen ihr die Eigentümlichkeit eines Individuums zu, an welchem die Verzweigung durch Knospung und die Vermehrung auf dem Wege der Gonidienbildung erfolgt. Diese Gattung der Hyphomyceten sei schon vor F. Cohn, von dem die Bezeichnung Streptothrix herrührt, von Wallroth als Oospora benannt worden, und daher, der Prioritätsrücksichten wegen, sei der Name Oospora statt dem der Streptothrix zu gebrauchen. Demgemäss bezeichnen die beiden Autoren alle soeben angeführten Streptothricheen als Oospora, desgleichen auch die vom Referenten gefundene Cladothrix, weil, wie sie sagen, sie eine Scheinverzweigung nicht nachweisen konnten. Ebenso ergeht es der Cladothrix Nocards, die unter der Bezeichnung Oospora farcinica geführt wird.

Ob die Darstellungen der beiden Autoren und die daraus gezogenen Schlüsse, namentlich betreffs der Streptothrix bezw. der Oospora und der Zuteilung derselben zu den Hyphomyceten gerechtfertigt sind, werden Botaniker von Fach zu entscheiden haben. Insoweit die Beobachtungen über Cladothrix und besonders über Streptothrix vorliegen, wird in übereinstimmender Weise von Gliederung der Fäden, von Zusammensetzung derselben aus verschieden langen bis kokkengrossen Stücken, von direkt beobachtetem Auswachsen letzterer zu Stäbchen und dann zu Fäden und von teils wahrer, teils scheinbarer Teilung der Fäden und von Vereinigung derselben zu mycelartigen Gebilden gesprochen. Von Sporen- oder Gonidienbildung, und man kennt und weiss doch schon, ohne Botaniker zu sein, wodurch sich Sporen auszeichnen, wurde teils gar nicht, teils nur andeutungsweise gesprochen. Auch die Darstellungen C. Sauvageaus und M. Radais haben uns nicht die Überzeugung verschaffen können, dass die Dinge, die sie als Sporen und Gonidien beschreiben, wirklich solche sind. Bei unseren Untersuchungen der Wachstumsverhältnisse der Cladothrix asteroides waren die Färbbarkeit der apicalen kubischen Glieder mittels Grams Färbung, die verschiedene Grösse derselben, das einfache Aus-

wachsen derselben zu Stäbchen durch einfache Verlängerung, ihr Vorkommen innerhalb eines Fadens mafsgebend dafür, dass sie keine acrogen abgegliederten Sporen bezw. Gonidien sind. Dass man sich sehr schwer entschliessen dürfte, die Bezeichnung Oospora statt Streptothrix zu wählen, liegt wohl in der Natur der Sache, da letztere Bezeichnung geläufiger und verständlicher ist als jene. So lange nicht der zwingende Beweis erbracht sein wird, dass die Streptothrix wirklich ein Hyphomycete ist, dass die beschriebenen Cladothrixformen auch nichts anderes als Streptothrix seien, wird man vorderhand noch bei den jeweiligen Bezeichnungen bleiben und annehmen dürfen, dass das, was Cladothrix und Streptothrix genannt wird, sehr nahe verwandte Mikroorganismen sind.

Bei dem Umstande, dass der in bereits ausserordentlich reichlichen Fällen beobachtete Aktinomycespilz von den Autoren, die ihn am intensivsten studiert haben (Bollinger, Bostroem, Affanasiew, Kischensky, Protopopoff und Hammer, Wolff und Israel), zur Gattung Cladothrix gerechnet wird, und nur wenige Autoren (Harz, de Bary, Bujwid, Doria und Gasperini) sich mit Reserve dahin ausgesprochen haben, dass der Aktinomyces den Hyphomyceten bezw. den Schimmelpilzen oder den Mucedinen angehören könnte, wird man annehmen müssen, dass der Aktinomycespilz eine definitive Einteilung in der Systematik niedriger pilzlicher Organismen nicht erfahren hat, dass aber eine sehr nahe Verwandtschaft desselben mit Cladothrix zugegeben werden muss. Sauvageau und Radais haben auf Grund von Kulturversuchen mit Aktinomyces, denen zufolge sie in gleicher Weise, wie bei ihrer Oospora Metschnikoffi und Guignardi, sowohl an den Enden als auch im Verlaufe der Fäden und ihrer Verzweigungen Sporen nachgewiesen haben wollen, den Aktinomyces als Oospora bovis bezeichnet. Es ist schon vorhin darauf hingewiesen worden, dass man sich davon, dass die Granula, die an den Fäden und ihren Verzweigungen gefunden werden und offenbar dasselbe sind, was die übrigen Autoren als kokkengleiche Elemente anzusehen sich gewöhnt haben, Sporen wären, keine vollständige Überzeugung verschaffen kann. Bostroem, Wolff und Israel hatten sich schon die Frage, ob die Granula Sporen seien oder nicht, vorgelegt und nach allseitiger Erwägung negativ erledigt.

Übrigens sind auch in neuester Zeit Anschauungen über die Einteilung des Aktinomycespilzes geltend gemacht worden. So hat z. B. Gasperini in einem Falle von Rinderaktinomycose einen Aktinomyces — Actinomyces albus — kultiviert, der sehr ähnlich ist der Streptothrix Foersteri und der Streptothrix carnea (Doria-Rossi). In den Kulturen fanden sich verzweigte und unverzweigte Fäden, von denen die letzteren sporogen waren. Dieser Aktinomyces ist pathogen und erzeugt Pseudotuberkulose. Gaspe-

ini erklärt, dass Aktinomyces und Streptothrix identisch, und beide zu en Hyphomyceten zu rechnen sind. In seinen Darstellungen auf dem iternationalen Kongress zu Rom, die auf Versuchen über das Genus Aktinoıyces fussen, reiht er in dieses alle bis jetzt bekannt gewordenen Formen er Cladothrix, Streptothrix (Oospora) und Aktinomyces ein. Hierbei stellt r Thesen auf, die eine besondere Aufmerksamkeit erregen und zu Nachntersuchungen auffordern müssen. Als wichtigste derselben gelten folgende:

1. Die Arten der Gattung Aktinomyces (Cladothrix, Streptothrix, Aktinomyces d. Ä.) vervielfältigen sich normal durch feine Luftsporen, und wenn aus irgend einem Grunde Luftfädchen nicht erzeugt werden können, werden in den Mycelien Gonidien und Sporen gebildet.
2. Die Arten und Varietäten sind in Bezug auf das Aussehen der Kolonieen und auf das Färbungsvermögen je nach den physischchemischen Bedingungen des Mediums, in welchem sie leben, vielfachen Variationen ausgesetzt.
3. In dem Cyklus der jedem Aktinomyces eigentümlichen Variationen finden sich Berührungspunkte zwischen der einen und der anderen Art, ohne dass dies ein Hindernis für die Beurteilung der charakteristischen Verschiedenheiten einer jeden bilden würde.

Terni schliesst sich Gasperini vollständig an. Übrigens beschreibt Terni eine neue Art von Aktinomyces, die er im Boden gefunden hat und Act. Gruberi nennt. Sie zeichnet sich durch einen hohen Grad der Tendenz zur Pigmentbildung aus, die sich besonders bemerkbar macht, wenn Glycerinböden zu ihrer Kultur verwendet werden. Sie ist für Meerschweinchen pathogen, ruft an Ort und Stelle der Inokulation Abscesse hervor, in dessen Eiter sich die Keime und Hyphen entwickeln. Die Tiere sterben plötzlich, ohne dass ausser dem Abscess irgend eine andere Veränderung gefunden werden möchte. Demgemäss sei die Wirkung des Aktinomyces Gruberi toxisch.

Sauvageau und Radais, Gasperini und auch Terni stimmen darin überein, dass die bekannt gewordenen Formen von Cladothrix, Streptothrix und Aktinomyces zu den Hyphomyceten gezählt werden müssen, und stützen diese Ansicht auf die Angabe von dem Vorkommen von Sporen bezw. von Gonidien, welche durch die Stücke oder Elemente der Fäden repräsentiert erscheinen, die bis jetzt alle Autoren gesehen und, bei ihrem Verständnis von Sporen und Gonidien, als solche nicht gedeutet haben. Jedenfalls muss noch eine vielseitigere Bestätigung der diesbezüglichen Annahme der erstgedachten Autoren erfolgen, bis dass man sich von der Zusammengehörigkeit der bekannten Cladothrix —, Streptothrix — und Aktinomyces-

formen zur Gattung Aktinomyces und dieser zur Klasse Hyphomyceta entschliessen wird. Vorderhand wird es gerechtfertigt erscheinen, die Erfahrungen über die einzelnen der genannten, durch verzweigte Fäden und Mycelbildung ausgezeichneten Formen zu sammeln.

Jedem, der sich etwas eingehender mit Aktinomyces und mit Aktinomycose bei Menschen und Tieren beschäftigt hat, wird sich die Überzeugung aufgezwungen haben, dass es vielleicht mehrere Species von jener Aktinomyces gibt, die bei der echten Aktinomycosis gefunden wird. worauf schon die verschiedenen Resultate bei Reinzuchten hinweisen dürften. die Bostroem, dann Kischensky, Affanasiew, Bujwid und dann M. Wolff und J. Israel gewonnen haben. Allerdings beziehen sich diese Verschiedenheiten nur auf das äussere Aussehen der Kolonieen auf den verschiedenen Nährböden, auf ihr fakultativ oder obligat anaërobes Wachstum, aber auch auf die Virulenz und Nichtvirulenz; und doch möchte es noch fraglich erscheinen können, ob solche Verschiedenheiten allein die Verschiedenheit der Species begründen, da bekanntlicher Weise das Aussehen der Kolonieen des Aktinomyces der Autoren, wie sie aus Fällen der bekannten, typischen Aktinomycose namentlich des Menschen gewonnen werden, sich nach der verschiedenen Zusammensetzung gleichartiger Nährböden und vorzüglich nach dem Alter des Impfmaterials verschieden verhalten kann. Die Drusenbildung bezw. die sogen. Aktinomyceskörner, bestehend aus dem Wurzelgeflecht, dem Keimlager und dem Keulenmantel, und hauptsächlich die Provenienz aus anatomisch gleichartigen Fällen sind die wesentlichen gemeinschaftlichen und stetig sich wiederholenden Eigenschaften.

Man wird sich auch vorderhand darauf beschränken, jenen klassischen für den Menschen so wichtigen Aktinomyces allein in Betracht zu ziehen, den J. Israel, Ponfick und Johne zuerst gesehen und dessen Beziehungen zu spezifischen Veränderungen im menschlichen Organismus so genau beschrieben haben, den Bostroem einer eingehenden und mustergiltigen Bearbeitung unterzogen, der seit der Zeit seiner Kenntnis in fast aller Herren Länder in ungewöhnlich vielen Fällen gefunden und in jeder Richtung sorgfältig beobachtet worden ist. — Er ist es, der auch wegen seines Vorkommens bei Menschen praktisches medizinisches Interesse in Anspruch nimmt, was von den übrigen in der Luft oder im Wasser oder im Boden oder durch Zufall auf verunreinigten Platten gefundenen, als Aktinomyces bezeichneten Mikroorganismen nicht gilt, zumal noch obendrein die pathogene Wirksamkeit einzelner derselben problematisch zu sein scheint.

Betreffs der Eigenschaften des Aktinomyces, der Art und Weise der Infektion des menschlichen Organismus durch denselben, betreffs der Veränderungen bei der durch ihn hervorgerufenen Aktinomycose ist in neuerer Zeit nicht viel neues vorgebracht worden und können wir betreffs des

schon Bekannten auf die ganz erschöpfende Zusammenfassung der Lehre von der Aktinomycose durch Birch-Hirschfeld hinweisen.

Neu und bemerkenswert sind die Ausführungen Gasperinis über biologische und pathogene Verhältnisse des Aktinomyces. Sie beziehen sich, wie Gasperini ausdrücklich bemerkt, auf den Actinomyces bovis; doch darf nicht vergessen werden, dass eben dieser Aktinomyces es ist, der erweislich beim Menschen vorkommt. So sollen, was übrigens, wie vorhin bemerkt wurde, auch bezüglich des beim Menschen vorkommenden Aktinomyces gilt, die Aktinomycosen beim Rinde, wiewohl sie weder anatomisch noch klinisch differenzierbar sind, durch verschiedene Varietäten des Aktinomyces hervorgebracht werden. Der Aktinomyces, der sich nicht direkt vom Rinde kultivieren lässt, wird einer üppigen Entwickelung in den gewöhnlichen Nährböden fähig, nachdem er im Hunde gewachsen ist. Das Auftreten der Keulenform an der Peripherie der Körner steht mit dem langsamen Verlaufe der Krankheit in Beziehung. Wenn diese akut auftritt, schnell verläuft, bleibt die Keulenbildung aus. Gasperini hat nämlich in seiner früheren Arbeit über Aktinomyces darauf aufmerksam gemacht, dass die Keulenbildung nur eine spezifische Reaktion des Pilzes gegen Hindernisse bedeute, die sich seinem Wachstum und seiner Vitalität von seiten der umgebenden Gewebe entgegenstellen. Damit steht auch die längst gehegte Anschauung, dass die Keulen keine regenerativen, sondern degenerative Formen der Aktinomycesfäden vorstellen, im Einklange. Demgemäss hängt es von der Beschaffenheit des Organes oder selbst der Tiere bezw. von der ihrer Gewebe ab, ob der infizierende und wirksam gewordene Aktinomyces Pseudotuberkulose, Abscesse oder neoplastische, den Sarkomen ähnliche Veränderungen hervorruft. Sehr wichtig erscheint die Erfahrung Gasperinis, dass die Reinkulturen des Aktinomyces mit der Zeit sauerstoffbedürftiger werden, die Fähigkeit, anaerob zu wachsen, verlieren und in. ihrer Virulenz sich abschwächen. Es soll der Aktinomyces überhaupt in Medien, wie in Luft, Boden, Wasser, im saprophytischen Zustande, als unschädliches Lebewesen vegetieren, und durch allerdings bis jetzt unbekannte Ursachen, Virulenz in verschieden hohem Grade gewinnen können. Der verschiedenen Intensität der Virulenz, die er erlangt hat, und der Eintrittspforte angepasst ist die verschiedene Intensität der Erkrankung, die er nach Verimpfung auf Mensch oder Tier hervorgerufen. Daher die bekannten möglichen Verschiedenheiten im Verlaufe der Aktinomycose.

Das überhaupt sehr labile Verhalten des Aktinomycespilzes in Bezug auf seine Lebensverhältnisse und seine Virulenz bringt es mit sich, dass die Übertragungsversuche desselben von Menschen auf Tier, von Tier auf Tier lange Zeit hindurch, und eigentlich bis heute noch recht zweifelhafte Resultate lieferten. Es ist ja bekannt, dass Johne, Ponfick, J. Israel,

Affanasiew, Rotter und Hanau Impfversuche mit teils negativen, teils zweifelhaften, teils nicht einwandsfreien Resultaten gemacht haben. Bostroem selbst impfte vergeblich. Erst Wolff und J. Israel erzeugten mit Kulturen, die nur die frischesten Wachstumsstadien (Stäbchenformen) des Aktinomyces zeigten, allerdings nur lokale Veränderungen, die aber pathognostisch waren, und, wenn auch bereits wochenalt, doch lebensfähige Keime enthielten. Versuche mit Rindern, Schweinen und Hunden dürften bessere Resultate liefern.

Dafür ist der Infektionsmodus beim Menschen ein genügend aufgeklärter. Wie erwiesen, bedarf es durchaus nicht immer der Übertragung des Aktinomyces von dem von diesem Pilze viel häufiger heimgesuchten Rinde auf den Menschen, sondern es kommen direkte Verimpfungen des Aktinomycespilzes von Vegetationsherden desselben in der Aussenwelt her, zu denen vorzugsweise vegetabilische Fremdkörper wie z. B. Pflanzenfasern, Getreidegrannen, Ähren etc. gehören. — Zu den schon recht vielen Fällen, in denen im primären Infektionsherd eine Gerstengranne gefunden wurde, gehört der in jüngster Zeit von Ammentorp beobachtete Fall einer Bauchaktinomycose, die von einer primären Infektion des Wurmfortsatzes ausgegangen war, und zunächst zu Perityphlitis geführt hatte. Aus dem Abscesse der letzteren konnte die Gerstengranne hervorgezogen werden.

Selbstverständlich wird nach der Art des Eindringens der Aktinomyceskeime die Eintrittspforte verschieden sein, und demgemäss teilt man auch die Aktinomycose nach Ort und Stelle der primären infektiösen Veränderungen ein in solche der Mund- und Rachenhöhle, des Respirationsapparates, des Darmkanales, der Haut und endlich auch der Genitalien ein, wiewohl letztere Form mehr als wahrscheinlich als vom Darmkanal fortgepflanzt erachtet werden könnte, da sie nur beim weiblichen Geschlechte beobachtet wurde.

Illich hat in seiner überaus fleissigen und gründlichen Arbeit über »Beiträge zur Klinik der Aktinomycose« alle bis zum Jahr 1892 bekannt gewordenen Fälle gesammelt und der gedachten Einteilung nach geordnet. Aus derselben geht hervor, dass die Mund- und Rachenhöhle am häufigsten, die Bauchhöhle und der Respirationsapparat minder häufig, die Zunge am seltensten von primärer Aktinomycose betroffen erscheint. Aus neuester Zeit sind Beobachtungen seltenster Lokalisation der Aktinomycosis bekannt geworden, nämlich im Kehlkopf durch Mündler und am Warzenfortsatze durch Zaufal.

Die aktinomycotischen Veränderungen sind nicht nur charakteristisch, sondern auch sehr bekannt. Die Deutung derselben ist auch eine gleichartige. Beim Rinde bilden sich geschwulstartige Wucherungen, da, nachdem die anfänglich akut entzündlichen Veränderungen sehr rasch vorübergehen,

die folgenden chronischen reaktiven Veränderungen in übermässiger Weise platzgreifen. Wir haben bis jetzt in jedem als Sarkom bezeichneten Tumor des Rindes nicht nur wenn auch sehr enge, mit eitergleicher Masse gefüllte Hohlgänge und Spalten, sondern auch zell- und gefässreiches Granulationsgewebe, dessen ungleichartiger Charakter sich wesentlich vom echten Neubildungsgewebe bezw. Sarkomgewebe unterscheiden lässt, nachweisen können. Beim Menschen sind es umsichgreifende Entzündungen, deren akuter (exsudativer, rasch zu Nekrose führender) Charakter im Beginn der Erkrankung unläugbar ist, in deren weiterer Folge aber sich sehr bald chronisch-produktive Entzündung anschliesst. Die Bezeichnung chronische Phlegmose ist ganz gut am Platze. Nur sind die Ausbreitungsverhältnisse der beiden, bald nebeneinander einhergehenden Entzündungsformen sehr verschieden, woraus sich die Verschiedenheit des Aussehens aktinomycotischer Veränderungen beim Menschen erklären lässt. In dem einen extremen Falle wiegen die akuten exsudativen Veränderungen vor, der aktinomycotische Herd gleicht einem Abscesse (namentlich bei Metastasen); in dem anderen extremen Falle sind es die Bindegewebsneubildungen, die das Bild beherrschen und der Veränderung das Aussehen einer förmlichen Geschwulst verleihen.

Es dürfte vielleicht interessieren, dass Referent schon in einigen Fällen von von der Rachenhöhle aus auf das Gehirn übergreifender Aktinomycose und bei primärer Lungenaktinomycose an den äussersten Etappen der Veränderungen im Gehirn und Lungen, um die, erweichten Abscesshöhlen, gleichen Zentren herum, tuberkelartig angeordnete Exsudatherde mit Fäden in ihrem Innern nachweisen konnte. Aus solchen Erfahrungen resultiert die Vorstellung, dass die eingedrungenen Infektionskeime zunächst akute lokale Veränderungen hervorrufen, an die sich bald rasch, bald langsam chronische reaktive Entzündungsprozesse anschliessen, und dass das von letzteren gebildete Gewebe invadiert werde, und sich in demselben die Veränderungen erneuern. Wir können diese Prozesse in Analogie stellen mit denen bei chronischer Tuberkulose. Pawlowsky und Maksutoff erklären die Veränderungen des Gewebes nach Infektion mit Aktinomyces in der Weise, dass um die eingedrungenen Keime herum sich Phagocyten (einkernige Leukocyten, junge Bindegewebszellen) ansammeln. Diese verwandeln sich in grosse epitheloide Zellen und nehmen einzelne, stäbchenförmige Teile des Aktinomyces auf. Nun beginnt der Kampf. Unterliegen die Phagocyten, dann wächst der Aktinomyces weiter, ruft von frischem Phagocytose hervor, und der Prozess schreitet weiter. In den epitheloiden Zellen soll sich der Aktinomyces vorwiegend vermehren können. Samter vergleicht die Bildung tuberkuloser mit der der aktinomycotischen Veränderungen. Um vereinzelte Fäden des Aktinomyces bildete sich zunächst ein

Hof von Rundzellen, denen sich nachträglich epitheloide beimengen. Bei Tuberkulose ist es, wie Baumgarten zeigte, umgekehrt. Die regressiven Metamorphosen treten bei beiden Prozessen verschieden auf: bei Tuberkulose unter dem Bilde der Verkäsung, bei Aktinomycose als Verfettung mit Nekrobiose des Grund- bezw. Organgewebes. Die Riesenzellen bilden bei Aktinomycose ausgedehnte Lager und Züge um die Parasiten, bei Tuberkeln stecken sie vereinzelt in diesen drin. Auch die Form der beiderseitigen Riesenzellen ist verschieden. Die Heilungsbestrebungen der Natur in Form der reparatorischen Granulationsgewebsbildungen sind bei Aktinomycose regelmässig, bei Tuberkulose ausnahmsweise. Über die Erweichungsherde, ob sie verkäster, eiteriger Exsudation oder einfacher Nekrose und Verflüssigung des Granulationsgewebes entsprechen, spricht sich Samter nicht bestimmt aus, wiewohl sie unserem Ermessen nach bei beiden Prozessen dem nekrotischen Zerfalle des im Beginn des Prozesses gesetzten Exsudates (hier Tuberkel, dort anfänglicher Aktinomycesherd) entsprechen.

Die Anschauungen R. F. C. Leiths über die Wirkungsweise des Aktinomycespilzes, die dahin gehen, dass die Stoffwechselprodukte der eingedrungenen Keime weit über die Nachbarschaft ihrer Ansiedelung hinauswirken und zu ausgebreiteten Bildungen fibrinösen Gewebes führen, das erst nachträglich von den Aktinomyceskeimen invadiert wird, um die sich, also auch erst nachträglich, abscessgleiche Veränderungen bilden, werden wohl kaum allgemeine Geltung gewinnen.

Dagegen ist es bekannt, und Leith betont es auch ausdrücklich, dass die Verbreitung und namentlich die Verallgemeinerung der Aktinomycose auf dem Wege der Blutbahn und nicht auf dem der Lymphbahn erfolgt. Pawlowsky-Maksutoff erklären den Vorgang der Verallgemeinerung dahin, dass die Phagocyten, die die Aktionomyceskeime aufgenommen haben, diese nach allen möglichen Organen verschleppen können. — —

In das Gebiet solcher Erkrankungen, die durch pilzliche Elemente mit den Bezeichnungen Cladothrix, Streptothrix und Aktinomyces hervorgerufen werden, gehört eine, die durch auffallend typische Veränderungen ausgezeichnet ist, nämlich der »Madurafuss«. Diese Erkrankung wurde ursprünglich blos in Indien und zwar in Madura, Bicanir, Dehli, Bombay, Baratpur beobachtet. Doch sind auch Fälle aus Amerika, Italien und aus Algier bekannt geworden. Die Erkrankung »Madurafuss« gibt sich zu erkennen durch eine schmerzlose und diffuse Schwellung der weichen Decken des Fusses. Sie beginnt bald an der dorsalen, bald an der plantaren Fläche und ergreift immer die seitlichen Partieen des Fusses. Nach bald längerer, bald kürzerer Zeit machen sich dort, wo die Schwellungen sich vorfinden, teils zerstreut isolierte, teils da und dort gruppierte Knoten von Erbsen- bis Nussgrösse

bemerkbar. Dieselben sind anfangs hart, erweichen aber mit der Zeit. Bei der einen und zwar der sogen. schmerzhaften Form der Erkrankung bleiben die Knoten in diesem Zustande bestehen. Bei der anderen Form brechen die Knoten auf der Höhe derselben spontan auf; es entleert sich ein dünner Eiter, in dem sich kleine grauliche, gelbliche oder schwarze Krümmel befinden. In einem solchen Falle bleiben dann Fisteln zurück, die Schwellung des Fusses nimmt zu, es bilden sich an anderen Stellen neue Knoten, auch diese brechen auf, die Fistelöffnungen werden zahlreicher.

In Bezug auf die dem Eiter beigemengten Krümmel hat man auch 2 verschiedene Formen des Madurafusses unterschieden. Die eine ist die schwarze Form, bei welcher die Krümmel schwarz sind (Aruffoïdes-Bristowe); die andere ist die weisse Form, bei welcher die dem Eiter beigemengten Krümmel rundlichen Körnchen gleichen und weiss oder rötlich gefärbt sind. — Mag der Madurafuss diese oder jene Form bieten, er bedeutet immer eine sehr langwierige Krankheit. Die entsprechende untere Extremität magert auffallend ab; der Tod erfolgt durch Erschöpfung oder durch Komplikationen, die mit dem Leiden am Fusse nicht identisch sind.

In den letzten Jahren sind Untersuchungen über die Natur des Madurafusses gepflogen worden, und es haben besonders die Krümmel bezw. Körnchen im Eiter die Aufmerksamkeit der Beobachter auf sich gelenkt. Bristowe (1881) war der erste, der sie mikroskopisch untersuchte. Er fand sie aus Mycelienröhren zusammengesetzt, die in verschiedenen Richtungen verliefen, mit Einschnürungen und Scheidewänden versehen waren. Dann hat Vandyke Carter (1886) Untersuchungen veröffentlicht, denen zufolge die Körner aus einem Fadengewirre bestehen sollen, das er in die Klasse des Mucor einreihte, das aber, wie Lewis und Cunningham und dann Kanthak meinen, gewöhnlicher Schimmel gewesen ist.

Köbner demonstrierte Pilzpräparate eines Madurafuss aus Italien, aus denen er ersichtlich machte, dass es sich um einen Hyphomyceten handle, der von Aktinomyces verschieden sei und einer Mucor- oder Aspergillusart am ähnlichsten wäre.

Im Jahre 1892 veröffentlichten Boyce, Kanthak, Hewlett und Gemy und Vincent Untersuchungen über den Madurafuss. Der erste Autor fand bei der weissen Varietät des Madurafusses einen Streptothrix, dessen Reinkultur sehr langsam wachsende Kolonieen ergab, die nach Verimpfung lokale Reaktion hervorrufen.

Kanthak macht besonders auf die beiden Varietäten (weisse und schwarze) des Madurafusses aufmerksam. In den Körnchen der weissen Form fand er zahlreiche Elemente, die er als Aktinomyces bezeichnet;

die bei der schwarzen Form gefundenen sollen Degenerationsformen jenes Aktinomyces sein, der bei der weissen gefunden wurde.

Hewlett fasst den Madurafuss als eine Aktinomycosis auf.

Gemy und Vincent fanden, dass der in den Körnern des Madurafusses nachweisliche, aus Mycelien verzweigter und unverzweigter Fäden bestehende Mikromyces verschieden sei von Cladothrix und von Aktinomyces. Sie züchteten auf sterilem Heuinfus. Übertragungsversuche fielen negativ aus.

Surveyor (1893) untersuchte nur die weisse Form. Er fand in den Krümmeln nierenförmige Körper mit keilförmigen Ausläufern. Von der Peripherie strahlen gelatinöse Fäden aus, die an ihren freien Enden mit Granulis besetzt sind. Von Aktinomycose unterscheide sich der Madurafuss durch seinen chronischen Verlauf, durch das Freibleiben der übrigen Organe und durch das Fehlen von Allgemeinsymptomen.

Boyce und Surveyor (1893) hatten Gelegenheit, die weisse und die schwarze Form des Madurafusses zu untersuchen. In den Krümmlen der letzteren fanden sie radiär gestreifte Büschel von schwarzbrauner Farbe. Die Büschel sind zusammengesetzt aus vielfach verzweigten, radiär gestellten Hyphen, deren Segmente verschieden gross sind. Sie sind eingebettet in nekrotisches Gewebe mit vielen Phagocyten und Riesenzellen. Bei der weissen Form fand sich ein zentraler nierenförmiger Körper, der eine fein retikulierte Struktur erkennen liess; um ihn herum liegen zahlreiche keulenförmige Hyphen und an der äussersten Peripherie kommt noch eine radiär gestreifte Form zum Vorschein, deren Zusammensetzung wegen der homogenen Struktur nicht recht zu enträtseln ist.

Auf der Naturforscherversammlung in Wien 1894 zeigte Paltauf Präparate von einem Madurafuss, der von Indien stammt. In den Weichteilen des so charakteristisch geschwollenen Fusses liegen zahlreiche kleine Abscesse, die Eiter mit hirsekorn- bis stecknadelkopfgrossen Körnern enthalten. Durch solche Abscesse in der Tiefe erscheinen die Weichteile vom Knochen abgelöst und dieser ist kariös arrodiert und sonst auch porosiert. Paltauf macht auf diese letztere Veränderung aufmerksam, die von dem durch den gewöhnlichen Aktinomyces hervorgerufenen, proliferierenden und Osteophyten bildenden Prozess verschieden ist. Die mikroskopische Untersuchung der Körner bot Rasen von Fadenmycelien, die Aktinomycesdrusen in Etwas ähnlich sind.

Vincent (1894) beobachtete einen Fall von Madurafuss bei einem 40jährigen Mann aus Algier, der schon 13 Jahre sein Leiden besessen hatte. Das äussere Aussehen des rechten Fusses bot die gewöhnlichen und oben geschilderten Veränderungen. In dem aus den Fisteln entleerten Eiter fanden sich runde oder ovale weissgelbliche Körnchen von bis Stecknadelkopfgrösse. Sie bestanden aus einem sehr dicht verfilzten Faden-

mycel, an dessen Peripherie, wo die Fäden minder dicht angeordnet waren, diese eine reichliche wahre Verzweigung darboten. Bei näherer Untersuchung der einzelnen Fäden und ihrer Äste konnte nachgewiesen werden, dass sich teils im Verlaufe oder am Ende derselben knopfartige Anschwellungen vorfanden, die durch Einschnürungen von einander getrennt waren. Diese Erscheinung, weil sie in den Kulturen nicht vorgefunden werden konnte, wird als eine Degeneration der Fäden angesehen, die sie im Gewebe erleiden. Dann boten die Fäden an nicht regelmässigen Stellen Unterbrechungen ihres Protoplasma dar, sahen wie aus Stücken oder auch wie aus Granulationen zusammengesetzt aus; dieses Aussehen, das Vincent als apparence pseudosporulée bezeichnet, tritt auf, wenn die Gram'sche Färbemethode angewendet, und bleibt aus, wenn mit Ziehl'schem Karbolfuchsin gefärbt wird. Die gefundene Verzweigung ist eine wahre, und weil die Fäden keine Scheiden und quere Scheidewände besitzen, ist der gefundene Mikroorganismus, trotz Fehlen von Sporen und Gonidien als Streptothrix Madurae hingestellt worden, deren Mycelienrasen eine Ähnlichkeit mit Aktinomycesdrusen besitzen, sich aber von diesen durch das Fehlen von Keulen unterscheiden.

Die Kulturversuche mit gewöhnlichen Nährböden ergaben ungenügende Resultate; nur in Bouillon bildeten sich kleine weisse Flocken, die bald zu Boden fielen. Die besten Nährböden für Streptothrix Madurae waren Stroh- und Heuinfuse und Rüben- und Kartoffelbouillon von ein wenig saurer Reaktion. In den Kulturen erscheinen die Kolonieen als kleine Flöckchen, die sich vergrössern, zu Boden fallen oder an den Wänden haften und durch Vereinigung bis erbsengrosse Klumpen bilden. Die in der Tiefe liegenden sind bräunlich gefärbt, während die oberflächlich gelegenen mit der Zeit (in 1—2 Monaten) ihre Farbe in rosa und rot ändern. Die Nährflüssigkeit, die immer klar bleibt, wird mit der Zeit alkalisch. Sehr typische Kolonieen bilden sich auf Gelatine, der starke Bouillon-Abkochungen von Heu oder Kartoffeln, Glycerin und Zucker zugesetzt und dann in gewöhnlicher Weise neutralisiert wurden. Die Kolonieen werden da bis erbsengros, sinken an der Oberfläche leicht ein, sind hier weiss und am Rande rötlich gefärbt. Sie werden Variola-Impfpusteln ähnlich. Auf Kartoffeln sieht man vom 5. Tage an kleine ungefärbte oder weissliche Prominenzen, die sich nach längerer Zeit rot färben. Die Oberfläche einzelner Kolonieen erscheint fein bestäubt und finden sich hier Sporen. In hängenden Tropfen konnte Vincent beobachten, dass die Verzweigung mit der Bildung einer Knospe des Fadenprotoplasma beginnt, die, sich vergrössernd, zum Aste wird, an dem sich in gleicher Weise die Verzweigung wiederholt. Am Ende des 6. Tages ist die Kolonie fertig. Gegen Austrocknung erweist sich die Streptothrix Madurae ausserordentlich

resistenzfähig. Betreffs der sogen. Sporen spricht sich Vincent dahin aus, dass sie sich dort am ehesten bilden, wo die Kolonieen mit Luft in Contakt kommen, wie wohl der Sauerstoff der Luft zur Sporulation nicht notwendig ist. Die Sporen sind etwas breiter als die Fäden, 1—5 μ breit und 2 μ lang, also verschieden gross, sind teils einzeln, teils gruppiert, teils zu Kettchen angeordnet, glänzend, färben sich jedoch ausgezeichnet mit Gram und allen möglichen Anilinfarben und widerstehen nicht hoher Temperatur; sie werden bei einer Temperatur von 85° in 3, bei 60° in 5 Minuten abgetötet. Die Streptothrix Madurae ist nicht pathogen für Tiere; sie erzeugt lokale Reizungen, die nach kurzer Zeit spurlos vergehen.

Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen haben gezeigt, dass die Veränderungen sich in Form von gefässhaltigen, tuberkelgleichen Knoten ausbilden, in deren Zentren die Mycellager sich vorfinden. Einzelne Knoten können sich gruppieren. Die Epidermis über denselben erfährt einfach atrophische Veränderungen, wogegen im Corion eine zellige Infiltration, Veränderung der Gefässwände und Erfüllung der Drüsenausführungsgänge mit desquamiertem Epithel Platz greifen. Die Knoten selbst setzen sich im Zentrum aus einkernigen Elementen zusammen, die ohne Intracellularsubstanz zusammenstossenden Eiterzellen ähnlich sind. Zwischen ihnen finden sich da und dort auch grössere und vielgestaltige, bis zweikernige Zellen. Je weiter gegen die Peripherie, desto grösser werden die Zellen, zwischen denen ein Reticulum auftaucht, in dessen Maschenräumen auch fibrinöses Exsudat vorkommt. Riesenzellen kommen nur sparsam vor. Von der Peripherie der Knoten schreitet die zellige Infiltration fort in die nächste Umgebung, die Elemente derselben auseinander drängend. Von Verkäsung oder Verkalkung ist nichts zu finden; dagegen kommen dann und wann in den Knoten Hämorrhagien um Gefässchen vor, die als neugebildet angesehen werden, und deren Endothelien angeschwollen und proliferierend sein können, ohne aber Obliteration mit sich zu führen. Rings um das parasitische Zentrum bildet sich eine homogene, unfärbbare, radiär gestreifte Zone, die als degenerierte Peripherie der Streptothrixmycelien gedeutet und in Analogie mit der Keulenzone des Aktinomyces gestellt wird.

Bei der Überlegung, ob der bei Madurafuss gefundene Mikroorganismus als identisch mit dem Aktinomycespilz zu erachten sei, kommt Vincent zu dem Schlusse, dass seine Streptothrix Madurae und der Aktinomyces nur insofern zusammengehörig sind, als sie beide einer und derselben botanischen Gattung angehören. Die Krankheitserscheinungen die sie beim Menschen hervorrufen, ihr beiderseitiges morphologisches Verhalten, ihre Eigentümlichkeiten bei Kultivierung derselben und ihre pathogene Wirksamkeit

sind jedoch so verschieden, dass man sie nicht gleich, sondern nur nebeneinanderstellen kann.

Aus vorliegenden Auseinandersetzungen über Cladothrix, Streptothrix, Aktinomyces und Maduraorganismus geht so viel hervor, dass sie alle zusammen ausserordentlich viel Gemeinschaftliches besitzen, und wie Vincent ganz richtig bemerkt, einer botanischen Gattung zugehören. Ob nun diese Gattung Cladothrix oder Streptothrix oder Aktinomyces zu nennen sei, wird sich gleichbleiben, und wird es diesbezüglich nur eines Übereinkommens bedürfen. Es scheint auch, dass diese Gattung neugeschaffen werden muss, die Brefeld als anerkannter Fachmann, zwischen die Spaltpilze und Hyphomyceten stellen möchte. Zum mindesten geht aus den Darstellungen dieses hervorragenden Botanikers hervor, dass Streptothrix mit den Schistomyceten mehr Gemeinschaftliches habe, als mit den Hyphomyceten.

---

23.

# Spross- und Schimmelpilze beim Menschen.

Von

**G. Ricker**, Zürich.

---

## Litteratur.


1. Sabouraud, Contribution à l'étude de la trichophytie humaine. Annales de dermat. et syphiligraphie 1892, No. 11 u. 1893, No. 2; ferner: Annales de l'institut Pasteur. Bd. VII, 1893.
2. Sabouraud, Les trichophyties humaines. Thèse, Paris 1894.
3. Sabouraud, Sur une mycose innominée de l'homme, la teigne tondante spéciale de Gruby, Microsporon Audouini. Annales de l'institut Pasteur, Bd. VIII, 1894.
4. Rosenbach, Über die tieferen, eiternden chimmelerkrankungen der Haut und über deren Ursache. Wiesbaden 1894.
5. Král, Pleomorphismus pathogener Hyphomyceten. Archiv f. Dermatol. und Syphil., Bd. XXVII, 1894.
6. Mibelli, Trichophytia blepharo-ciliaris (Blepharitis trichophytica). Monatshefte f. prakt. Dermatol., Bd. XIX, 1893.
7. Neebe und Unna, Die bisher bekannten neun Favusarten. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd XIII, 1893.
8. Nobl, Favus universalis. 66. Versammi. der Gesellschaft der Naturforscher u. Ärzte. Wien 1894.
9. Vincent, Études sur le parasite du „pied de Madura". Annales de l'institut Pasteur, Bd. VIII, 1894.
10. Kotliar, Contribution à l'étude de la pseudo-tuberculose aspergillaire. Annales de l'institut Pasteur, Bd. VIII, 1894.
11. Ernst, Über eine Nierenmykose und das gleichzeitige Vorkommen verschiedener Pilzformen bei Diabetes. Virchows Archiv, Bd. CXXXVII, 1894.
12. Busse, Über parasitäre Zelleinschlüsse und ihre Züchtung. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. 1894, Bd. XI.
13. Busse, Über Saccharomycosis hominis. Virchows Archiv 1895, Bd. 140.

Wenn wir zunächst einen Blick auf unsere Kenntnisse von denjenigen Hautkrankheiten und ihren zu den Schimmelpilzen gehörenden Erregern werfen, die sich allgemeiner Anerkennung erfreuen, so sehen wir zwei feindliche Lager vor uns, zwischen denen vorläufig noch eine Einigung in weiter Ferne zu liegen scheint.

Es handelt sich vor allem um die Speziesfrage, in Bezug auf die verschiedenen Erscheinungsformen der Dermatomykosen sowohl, als auch ihrer Erreger, um das Problem, ob die pathogenen Pilze morphologisch so scharf zu trennen sind, dass sie als verschiedene Spezies aufgefasst werden dürfen, und ob andererseits den biologisch so getrennten Arten auch besondere Krankheitsformen entsprechen.

Die Dermatomykologie ist hier besonderen Schwierigkeiten begegnet, die wir kurz berühren müssen.

Ohne Zweifel lässt sich der Frage, soweit sie die Aufstellung von wirklichen Arten der Pilze angeht, nur durch ein Studium an einwandsfreien Reinkulturen derselben näher treten, aber gerade die Herstellung dieser ist eine Aufgabe, an der man sich lange, zum Teil bis heute vergeblich versucht hat.

Eine einfache Überlegung ergibt, dass es an und für sich schon besonders grosse Schwierigkeiten haben muss, z. B. aus einem an einer Mykose leidenden Haar, das die verschiedensten Spalt- und Schimmelpilze vermöge seiner exponierten Lage beherbergt, gerade den pathogenen Pilz herauszufinden und zu isolieren. Dazu kommt noch der Umstand, dass die Natur eines Haares, eines derben, festen Favusskutulums oder eines dicht verfilzten Mycelgeflechtes schon von vornherein die direkte Übertragung des zur Grundlage der Bakteriologie gewordenen Koch'schen Isolierungsverfahrens mittelst der Plattenmethode auf die Mykologie zu verbieten scheint. Es ist vor allem Sabouraud gewesen, der die Unbrauchbarkeit dieser Methodik für die Dermatomykosen betont hat. Bei seinen bekannten Trichophytonstudieen wählte er daher ein anderes, auch in der Bakteriologie bereits angewandtes Verfahren, welches man am besten als das der »spezifischen Nährböden« bezeichnen könnte. Er fand nämlich, dass bei Benutzung von Bierwürzennährböden die verschiedenen Trichophytonarten, welche er unterscheidet, gut und rasch wachsen, während zufällig anwesende Kryptogamen bei dieser ihnen nicht zusagenden Nahrung untergingen. Von diesem Nährboden übertrug er dann die gewachsenen Trichophyten mehrmals auf Kartoffeln, als den zur Charakterisierung am besten geeigneten Nährboden, und sah dann nach mikroskopischer Kontrolle seine Kulturen als Reinkulturen an.

Ganz einwandsfrei ist dieses Verfahren offenbar nicht, so gross auch wegen seiner Einfachheit die praktische Verwertbarkeit desselben vielleicht

werden dürfte. Man sann daher auf einen Ausweg, der die Anwendung des nun einmal unübertrefflichen Koch'schen Verfahrens auch unter diesen erschwerten Umständen gestattete. Král glaubt, ihn in der Methode der Zerreibung von Haaren mit pulverisierter Kieselsäure und Anlegung der Kulturen nach bakteriologischem Vorbilde aus diesem Kieselsäurepilzgemisch gefunden zu haben. So brauchbar auch für den Autor diese Methode sich erwies, so scheint sie es doch nicht immer zu sein, denn Krönig hat auf dem letzten Kongress der deutschen Dermatologen mitgeteilt, dass nach diesem Modus hergestellte Kulturen steril blieben, — vermutlich infolge Tötung der Pilze durch die eingreifende Prozedur. Er schlug daher einen eigenen Weg ein, indem er je ein kleines Haarwurzelstückchen auf einen der gewöhnlichen Nährböden brachte und die aus jenem hervorgekeimten Kulturen so lange wachsen liess, bis sie ein Luftmycel bildeten. Dann erst schüttelte er die Kulturen energisch mit Wasser, liess dieses sich absetzen und goss mit dem nunmehr einzelne, wenig zahlreiche Mycelfragmente enthaltenden Schüttelwasser Platten. In diesen fanden sich mikroskopisch einzelne Mycelteile, deren Auswachsen zu Kolonieen sich unter dem Mikroskop genau kontrollieren liess, so dass diese also wirkliche Reinkulturen darstellten.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, dass sich auf diesem Wege einwandsfreie Reinkulturen erzielen lassen; immerhin ist er aber sehr umständlich, und es bedarf noch einer sehr mühsamen Kontrolle, um festzustellen, dass wirklich nur eine Pilzspezies bei einem einzelnen Krankheitsfalle wirksam war.

Rosenbach hat eine ähnliche Methode befolgt, die ebenfalls auf dem Bestreben beruht, einzelne Mycelteile zu erhalten. Er sucht das dadurch zu erreichen, dass er Luftmycel in Wasser oder einem Gemisch von Wasser und Alkohol verteilt, das Gemenge filtriert und von dem Filtrat Plattenkulturen anlegt.

Wenn wir dann noch die Versuche, auf chemischem Wege zu Reinkulturen zu kommen, entweder durch Auflösen der Haare in Kalilauge oder anderen Chemikalien, oder durch Behandlung derselben mit Desinfizientien, die nur den widerstandsfähigen pathogenen Pilz am Leben lassen, erwähnen, so überzeugt uns die Fülle und Mannigfaltigkeit aller dieser Methoden, von denen jeder Autor seine eigene anwendet, von der Grösse der Schwierigkeiten, denen die Dermatomykologie auf diesem Gebiete begegnet, Schwierigkeiten, deren sie durchaus noch nicht vollkommen Herr geworden ist.

Machen wir nun einmal die für mehrere Arbeiten ohne Zweifel zutreffende Voraussetzung, dass ihre Autoren wirkliche Reinkulturen der pathogenen Pilze ihren Beschreibungen zu Grunde gelegt haben, so kommen

wir nunmehr auf die oben angeregten Fragen zurück, welche Bedeutung den zahlreichen beschriebenen Formen einmal in Bezug auf ihren Charakter als Spezies oder Varietät, und dann auf die Einheitlichkeit oder Multiplizität der von ihnen hervorgerufenen Krankheitsbilder zuzuschreiben ist.

Je nach dem Nachdruck, welchen sie auf kulturelle Differenzen gelegt haben, ist die Auffassung der Autoren über die Speziesfrage der verschiedenen aus einem klinischen Krankheitsbilde von anscheinend einheitlicher Natur gewonnenen Pilze durchaus verschieden.

Unna auf der einen Seite verlangt z. B. von für identisch zu erklärenden Favuspilzen, dass sie auf Agar, Gelatine, Blutserum und Kartoffeln identisches Wachstum besitzen, — ganz abgesehen von der Übereinstimmung in dem wichtigsten Punkte, der Fruktifikation.

Sabouraud hat ebenfalls auf Grund von Differenzen in der Kultur eine grosse Anzahl von Trichophytonarten aufgestellt.

Auf der anderen Seite treten Kaposi, Pick, Neisser u. a. unter Nichachtung dieser kulturellen Unterschiede für die Einheit des Farus-pilzes ein, und Pick hält sogar die Unität des Trichophytonpilzes für wahrscheinlich, für die sich auch Marianelli auf Grund von klinischen und experimentellen Beobachtungen entscheidet.

Wir werden auf die wichtigsten hierher gehörigen Streitfragen weiter unten zurückkommen, betonen aber schon jetzt, dass das genaue und vor allem während langer Beobachtungszeiten durchgeführte Studium von unzweifelhaften Reinkulturen so überraschende Einblicke in den Polymorphismus und die Variabilität der pathogenen Hyphomyceten gewährt hat, dass die von der Bakteriologie hergenommene Neigung, Kulturdifferenzen als Artmerkmale anzusehen und so stets neue Arten zu »entdecken«, mit Recht einem immer mehr an Ausdehnung gewinnenden Misstrauen begegnet.

Unsere andere Frage, die nach der Einheit der unbestrittenen Dermatomykosen, ist noch viel weiter davon entfernt, klar und endgültig beantwortet zu sein, als die ätiologische, welche wir eben betrachtet haben.

Für den Favus allerdings hat sich allmählich die Überzeugung Bahn gebrochen, dass es sich um einen einheitlichen, typischen, stets zu denselben anatomischen Veränderungen führenden Krankheitsprozess handelt.

Anders bei den Trichophytonerkrankungen, deren Mannigfaltigkeit so sehr gross ist, dass es in der That schwer sein dürfte, für sie eine einheitliche Betrachtungsweise zu gewinnen. Immerhin ist ein Fortschritt der Entwickelung unserer Kenntnisse in dem Sinne wenigstens denkbar, dass, die Einheit des Trichophytonpilzes vorausgesetzt, seine verschiedene pathogene Wirksamkeit im Einzelfalle sich als Funktion des Infektions-

ortes herausstellen wird, etwa so, wie es für die nicht minder variable Thätigkeit der pyogenen Kokken der Fall ist.

Hier bedarf es noch ausgedehnter histiologischer Studieen, die allerdings sehr grossen technischen Schwierigkeiten begegnen. Vor allem fehlt es auch noch an dem zuverlässigen Nachweis, dass wirklich auch die tiefen Eiterungen ausschliesslich Trichophytenwerk sind und nicht einer Mischinfektion mit den schon häufiger in der Gesellschaft des Pilzes gefundenen pyogenen Kokken ihr Dasein verdanken.

Wir besprechen nach diesen einleitenden Worten die neueren Arbeiten auf dem Gebiete zunächst der Dermatomykologie nnd beginnen mit denen Sabourauds über die Trichophytie.

An einem sehr bedeutenden Material mit grosser Genauigkeit angestellte Beobachtungen hatten Sabouraud in seiner ersten 1892 erschienenen Arbeit veranlasst, seine Krankheitsfälle ätiologisch in zwei Gruppen zu teilen, von denen die eine durch einen grosse Sporen besitzenden, die andere durch einen kleine Sporen aufweisenden Trichophyton hervorgerufen werden. Er sprach daher von einem Trichophyton mikrosporon und makrosporon und glaubte an seinen Kranken nachweisen zu können, dass jenes, bei Kindern vorkommend, niemals haarfreie Stellen befalle und der gewöhnliche Erreger der Trichophytie der behaarten Kopfhaut sei, dieses aber der gewöhnliche Parasit der Barttrichophytie und etwa der Hälfte der in der nächsten Umgebung der Haare vorkommenden Trichophytonerkrankungen, vor allem des Herpes tonsurans circinatus sei. Ausserdem unterscheidet er noch einen morphologisch verwandten, durch die Kultur aber als eigenartig nachweisbaren, ebenfalls grosssporigen Trichophyten, der sich ausschliesslich beim Herpes circinatus in der anderen Hälfte der Fälle findet, und schliesslich noch drei weitere, ebenfalls scharf charakterisierte, selten vorkommende Arten.

Botanisch rechnet er alle Trichophytonarten auf Grund ihrer gemeinsamen, in Form einer Traube erfolgenden Fruchthyphenbildung zu dem Genus Botrytis der Mucedineen und nennt die von ihnen gebildete Gruppe »Botrytis trichophyton«.

In dieser ersten Arbeit hatte Sabouraud morphologische Unterschiede in einer der bei den Trichophyten, wie bei anderen Pilzen, vorkommenden Fruktifikationsarten, allerdings die nur unter ungünstigen Ernährungsverhältnissen auftretenden, von der Botanik als Klassifikationsprinzip nicht anerkannten Mycelsporen zur Einteilung benutzt und damit an die allgemein bei den Botanikern gebräuchliche Artcharakteristik wenigstens versucht sich anzuschliessen. In seinen weiteren Arbeiten sehen wir Sabouraud diesen festen Boden verlassen und seine zwei Familien, besonders die grosssporige, in zahllose Arten zerlegen lediglich auf Grund

von unbedeutenden Wachstumsdifferenzen auf künstlichen Nährböden und unwesentlichen morphologischen Unterschieden. Hatte er ferner in seiner ersten Arbeit zugegeben, dass die klinischen Unterschiede in den von verschiedenen Trichophytonarten hervorgerufenen Krankheitsformen wenig markant seien, dass ferner Übertragungen auf Menschen und Tiere keine verschiedenartige pathologische Prozesse hervorgerufen hatten, so findet er nunmehr für jede seiner Arten spezifische Krankheitsbilder bei seinen Patienten: aus 54 Trichophytiefällen züchtete er nicht weniger als 19 verschiedene Trichophytonarten mit angeblich scharf gesonderten und konstanten, sehr charakteristischen Wachstumverhältnissen und jedesmal typisch erfolgender pathogener Wirkung bei künstlicher Übertragung. Die pathogene Wirkung ist nach Sabouraud in einem so hohen Grade abhängig von den biologischen Eigenschaften der zu erzeugenden Art, dass der Autor allein aus der klinischen Beurteilung, vor jeder Kulturuntersuchung das zu erwartende Resultat dieser mit Sicherheit vorauszusagen sich anheischig macht.

Von dieser schroffen Präzision seines Standpunktes ist er einen allerdings nicht sehr bedeutenden Schritt zurückgegangen in einer letzten aus dem Jahre 1893 stammenden Mitteilung. Hier hält er einen von ihm früher zur scharfen Trennung der mikro- und der makrosporen Trichophyten verwerteten Umstand, dass nämlich diese bei Wachstum auf behaarter Haut niemals Haarscheiden bilden, im direkten Gegensatz zu der kleinsporigen Familie, nicht mehr aufrecht und gibt an, dass wenigstens die vom Tier direkt auf den Menschen übertragenen grosssporigen Trichophyten ebenso gut Haarscheiden bilden, wie der gewöhnliche Erreger der Trichophytia capitis, der kleinsporige Pilz, es thut.

Er beschreibt dann sehr genau als Beispiel für den nach seiner Ansicht stets vorhandenen intimen Zusammenhang bestimmter klinischer Formen der Trichophytie mit bestimmten Trichophytongruppen einen grosssporigen Pilz, der vom Pferde auf den Menschen übertragen wird, durch weisse Kulturen charakterisiert ist und zu den pyogenen gehört; er ruft nach Sabouraud stets eine ganz typische, nur ihm eigentümliche anatomische Veränderung hervor, die er Folliculitis circinata nennt und beschreibt.

In der ersten seiner zwei aus dem Jahre 1894 stammenden Arbeiten teilt Sabouraud in zusammenfassender Darstellung sehr viele ausführliche Angaben über sein Verfahren, den Trichophyton von seinen Begleitern zu trennen, über morphologische und kulturelle Differenzen auf verschiedenen Nährböden und die Unterscheidungsmerkmale der verschiedenen Spezies mit, welche nach ihm die verschiedenen Formen der Trichophytie erzeugen.

Von grösserem Interesse sind einige biologische Thatsachen, die er in dieser Arbeit bespricht.

Bei seinen Übertragungsversuchen fand er, dass der Pilz durch saure Reaktion des Schweisses ungünstig beeinflusst wird: 4 Impfungen auf Kinder mit alkalischem Schweiss fielen positiv aus, von 7 Impfungen bei saurem Schweiss hatte nur eine einzige Erfolg. Wurde dagegen der Pilz längere Zeit auf Nährböden mit allmählich steigender Acidität gezüchtet, so trat eine Gewöhnung des Pilzes an den schädigenden Einfluss der Säure ein und die Übertragung gelang nun auch auf Haut mit saurem Schweiss. Subkutane Verimpfungen blieben meist erfolglos; die beste Infektionsart ist die intraepidermoidale, die am sichersten zum Ziele führt, wenn sie in eine vorher experimentell erzeugte Hautblase erfolgt.

In dem systematischen Teil der Arbeit ordnet er seine zahlreichen Arten nach klinischen Gesichtspunkten in drei Gruppen, von denen er in einer späteren, demnächst zu erwähnenden Arbeit wieder eine von der Gattung Botrytis überhaupt abtrennt, so dass noch die beiden, grosse Mycelsporen besitzenden, nach der anderen Einteilung des Autors also zu den megalosporen Trichophyten zu rechnenden Gruppen des »Trichophyton ectothrix« und des »Trichophyton endothrix« übrig bleiben.

Die erste Gruppe stammt nach Sabouraud von verschiedenen Tieren (Katze, Pferd) ab und wird von diesen auf den Menschen übertragen; die Pilze liegen hier zwischen Haarwurzel und Haarschaft und führen zu eitrigen Infiltrationen, so dass diese Gruppe den Namen Pyogenes verdient.

Das Trichophyton endothrix im Gegensatz dazu kommt nicht bei Tieren vor, nur beim Menschen; es wächst im Innern des Haares von oben nach unten und führt nicht zur Eiterung, zur Sykosis, sondern zu Alopecieen und den verschiedenen Herpesformen, die wir kennen.

In seiner letzten Arbeit trennt Sabouraud, wie wir eben angedeutet haben, sein früheres Trichophyton mikrosporon von den Trichophyton völlig ab; er hat sich überzeugt, dass dasselbe botanisch mit dem Genus Botrytis so wenig etwas zu thun hat, wie z. B. der Favuspilz, und dass es identisch ist mit dem schon 1843 von Gruby entdeckten und als Ursache des Herpes tonsurans bezeichneten Pilz, dem dieser Autor den Namen Mikrosporon Audouini gegeben hatte.

Sabouraud hat diesen Pilz genau in Reinkulturen studiert; dieselben unterscheiden sich nach seiner Ansicht wesentlich von denen des echten, grosssporigen Trichophyton. Wie alle pathogenen Hyphomyceten bildet auch er auf dem Körper des Befallenen niemals echte Früchte, sondern nur Mycelsporen; auf künstlichem Nährboden erwies sich aber seine Art der externen Sporulation grundverschieden, erinnerte nicht im geringsten an die Traubenform beim echten Trichophyton, sondern erfolgte in der Form eines Kammes.

Die Klassifizierung des Pilzes überlässt Sabouraud den Botanikern; ihm genügt es, die Selbständigkeit des Pilzes bewiesen und ihn von Botrytis abgegrenzt zu haben.

Das Mikrosporon Audouini ergreift zunächst das Haar, auf dem es von oben nach unten in Form einer weisslichen Scheide wächst. Erst später geht es in seltenen Fällen auch auf die Haut über in Form einer durchaus eigentümlichen Affektion, deren Aussehen Sabouraud mit einer Kokarde vergleicht, bei der ein bräunliches Zentrum von zwei konzentrischen durch einen blassen Ring geschiedenen roten Kreisen umgeben ist. Die Haare fallen auf der ergriffenen Stelle aus, wachsen aber später wieder; die Affektion ist durchaus gutartig, der Pilz erzeugt nur diese ganz oberflächliche Läsion, niemals aber, wie das Trichophyton, eine Sykosis, eine Nagelmykosis oder Eiterung; immerhin aber ist die zu Epidemieen neigende Krankheit so hartnäckig, dass Sabouraud für sein übrigens nur im Kindesalter auftretendes Krankheitsbild den Namen »la tondante rebelle« vorschlägt.

Mikroskopisch zeigen die Haare eine einförmige Lage gleichgrosser, im Gegensatz zu dem Verhalten des Trichophyton ganz ordnungslos auf ihrer Oberfläche liegender Sporen von der halben Grösse der Trichophytonsporen; nie dringt der Pilz in das Haar selbst ein, wie das der Erreger der Trichophytie thut.

Mit dieser Abtrennung des Mikrosporon Audouini und der durch dasselbe verursachten, anscheinend, wenigstens für das erste Stadium, in dem nur die Haare ergriffen sind, wohl charakterisierten Krankheit, hat Sabouraud selbst die unbefriedigende, auf Grund der als Klassifikationsprinzip durchaus ungeeigneten Verschiedenheit der Mycelsporen von ihm aufgestellte Einteilung des Trichophytonpilzes beseitigt.

Die weitere Aufgabe der Untersuchung geht dahin, in der Ätiologie der unter dem Namen Trichophytie zusammengefassten Krankheitsbilder Klarheit zu schaffen und entweder ihre ätiologische Einheit sicher zu stellen, oder aber, vielleicht nach Abtrennung von jetzt noch dazu gerechneten Formen, die klinisch und anatomisch zusammengehörigen Gruppen auf nicht nur durch Kulturmerkmale, sondern im gewöhnlichen mykologischen Sinne wohl charakterisierte einzelne Arten zurückzuführen.

Von besonderem Interesse sind ohne Zweifel wegen der Natur, der Schwere und der Lokalisation der Affektion die auf Schimmelpilze zurückgeführten Eiterungen der Haut. Über diese besitzen wir eine Arbeit von Rosenbach.

Wir haben oben schon erwähnt, wie Rosenbach die grossen Schwierigkeiten in der Gewinnung von Reinkulturen zu überwinden verstanden hat. Er legt seinen sämtlichen Beschreibungen Reinkulturen auf Kartoffeln,

dem klassischen Nährboden für die Trichophytonpilze, zu Grunde und isoliert und beschreibt aus 13 klinisch nicht einheitlichen Fällen von »tieferen eiternden Schimmelerkrankungen der Haut« 7 besondere Pilze. die er wegen ihrer Verschiedenheit in Bezug auf kulturelles und zum Teil auch morphologisches Verhalten im Sinne von Sabouraud für die Trichophytie, von Unna für den Favus als ebensoviele Artén ansieht.

Wir haben unseren eigenen Standpunkt schon dahin präzisiert, dass wir in Übereinstimmung mit anderen nicht geneigt sind, Unterschiede, wie sie Rosenbach angibt, als genügend zur Aufstellung von Arten anzusehen.

Rosenbachs Untersuchungen sind eher geeignet, eine Unterstützung für die Hypothese von der Einheit aller Trichophytonpilze und -krankheiten abzugeben. Denn einmal hat er an einigen Beispielen nachgewiesen, dass die tieferen eitrigen Erkrankungen durch ganz dieselben Pilze hervorgerufen werden, wie die oberflächlichen herpetischen; weiter konnte er ebensowenig wie Sabouraud eine Beziehung seiner »Arten« zu bestimmten Gruppen unter den mannigfaltigen Krankheitsbildern, die er beobachtete, und die klinisch in einzelne Typen zerfielen, klarlegen. Was liegt danach näher, als die verschiedenen Wuchsformen der von Sabouraud, Rosenbach u. a. beobachteten Pilze als Ausdruck eines natürlich nicht regellosen, sondern von bestimmten Faktoren beeinflussten und mit ihrem Auftreten jedesmal in einer bestimmten Weise sich äussernden morphologischen und kulturellen Pleomorphismus aufzufassen?

Král hat für diese Auffassung einige interessante experimentelle Belege erbracht.

Er nahm zwei von einer Ausgangskultur stammende Trichophytonkulturen, eine in Bouillon, die andere auf Agar gewachsen, und überimpfte beide auf Kartoffeln: die erste bildete goldbraune Rasen, die letzte karminrote.

Ähnliche Variationen konnte er mit verschieden alten Kulturen erzielen. Auch dafür ein Beispiel. Nahm er eine 50 Tage alte Agarkultur und überimpfte sie auf Kartoffeln, so erhielt er karminrote Rasen, that er das gleiche mit einer nur 14 Tage alten, so bekam er lichtgelbe Kulturen. Aber nicht nur Wachstumsunterschiede, sondern auch ganz bedeutende morphologische Differenzen vermochte er künstlich herzustellen: so erzielte er aus einer Ausgangskultur Pilze mit kleinen und solche mit grossen Mycelsporen.

Wir haben nun noch an der Hand der Arbeit von Mibelli eine sehr interessante Seite der Trichophytiefrage zu streifen, nämlich das Verhältnis der menschlichen zu den tierischen Trichophytonerkrankungen.

Sabouraud hat in dieser Frage schon ein grosses Material gesammelt, um zu beweisen, dass sein Trichophyton ectothrix im Gegensatz

zu dem endothrix von verschiedenen Tieren her auf den Menschen übertragen werde. Noch im Juli 1894 hat er in der französischen Gesellschaft für Dermatologie Kopf und Hals einer trichophytischen Henne gezeigt, von der er den nämlichen in Rosakulturen wachsenden Pilz gewann, den er dreimal im Barte von Individuen mit Sykosis gefunden hatte, bei denen die Anamnese für eine Infektion von Vögeln aus sprach.

Mibelli bringt in seiner Arbeit ausser Beispielen für den sehr seltenen Sitz der Erkrankung am Lidrande Krankengeschichten, die für die Ansteckung durch Tiere sprechen und zwar auf Stallerkrankungen des Rindviehes, das in der Heimat des Verfassers an Trichophytonepidemieen leidet, als Veranlassung der Sykosen der Landleute in Parma hinweisen, eine Beobachtung, die auch diesseits der Alpen von Lesser in Bern gemacht worden ist.

Entgegen den Angaben von Sabourand fand er das Trichophyton endothrix dieses Autors, das nach diesem nur von Mensch zu Mensch übertragen wird, auch in Fällen, wo die Anamnese die tierische Infektion so gut wie zweifellos machte; er fand ferner zu gleicher Zeit bei einem und demselben Individuum Trichophyton ekto- und endothrix, jenes in einer Sykose, dieses an der ungewohnten Stelle, dem Lide, beide unter Umständen, die auf eine gemeinsame, vom Tier bezogene Infektion hinwiesen.

Mibelli ist nach seinen Beobachtungen der Ansicht, dass zur Überwindung des Widerstandes, den man annehmen muss zur Erklärung der Thatsache, dass gwisse Hautpartieen, wie die Lider, der Trichophytie so schwer zugänglich sind, die tierische Abstammung dem Pilze günstig ist.

Wir verlassen nun die Litteratur über die Trichophytonerkrankungen und gehen zu einer anderen Dermatomykose über, dem Favus.

Wir treffen hier dieselben Streitfragen an, die uns ausführlich bei der Trichophytie beschäftigt haben. Da auch hier dieselben allgemeinen Gesichtspunkte, die oben entwickelt wurden, Punkt für Punkt ihre Geltung behalten, so können wir uns kurz fassen, zumal die Entwickelung der Auffassung des Favus und seines Erregers im einheitlichen Sinne weiter gediehen ist, als bei der Trichophytie.

Neebe und Unna teilen das Genus Achorion in neun Arten ein, die sich nach ihrer grösseren oder geringeren Sauerstoffvorliebe in zwei Hauptgruppen ordnen lassen, in die aerophile, mit reichlichem Luftmycel, welche drei, und die aerophobe, mit geringem Luftmycel, welche sechs Arten umfasst. Diese, die aerophobe Gruppe, ist noch besonders von jener unterschieden durch Wachstumseigentümlichkeiten der Hyphen, die Neebe und Unna zur Abgrenzung ihrer sechs Arten dienen, so wenig sie, als offenbare Degenerationsformen, auch dazu geignet sind. Noch weniger allerdings

dürfte die Herkunft aus verschiedenen Ländern, welche die Verfasser so stark betonen und nach der sie ihre Arten benennen, dazu angethan sein.

Das Kulturverfahren von Neebe und Unna ist von Pick auf dem letzten Dermatologen-Kongress einer sehr scharfen, aber berechtigten Kritik unterzogen worden. In der That bieten die durch Ausstrich und nicht durch Isolierung mittels des Plattenverfahrens der Bakteriologie gewonnenen Kulturen, welche Neebe und Unna beschreiben, keine Garantieen dafür, dass sie wirkliche Reinkulturen des Favuspilzes vor sich hatten, und als Král, wie Pick auf dem letzten Kongress mitteilt, durch sein oben erwähntes einwandfreies Verfahren die aus verschiedenen Ländern bezogenen, nach Neebe und Unna verschiedene Arten darstellenden Pilze einer vergleichenden Untersuchung unterwarf, vermochte er ihre Identität festzustellen.

Wir sind daher mit Pick, Král u. a. der Ansicht, dass das klinisch einheitliche Krankheitsbild des Favus auch eine einheitliche Ursache hat, das Achorion Schoenleinii.

Einen bemerkenswerten Beitrag zur Pathologie des Favus hat Nobl geliefert. Bei einem Fall von Favus universalis, wo riesige Favusmassen den ganzen Körper »wie Schwämme an Baumrinden« bedeckten, stellten sich heftige Diarrhöen ein; in den Fäces wurden Mycelien nachgewiesen, die von denen des Achorion nicht zu unterscheiden waren; in der Magenschleimhaut und den Lungen fanden sich ebenfalls Hyphomyceten. Eine ähnliche Beobachtung ist früher von Kaposi gemacht worden. —

In die von verschiedenen Seiten verschieden beantwortete Frage nach der Ätiologie der »Madurafuss« genannten Tropenkrankheit, welche von verschiedenen Autoren mit Aktinomykose identifiziert worden ist und klinisch grosse Ähnlichkeit mit ihr haben soll, scheint Vincent Klarheit gebracht zu haben. Er führt für seinen zu den Mucedineen gehörigen »Streptothrix Madurae«, den er nach allen Richtungen morphologisch, biologisch und in seiner pathogenen Thätigkeit genau und interessant schildert, zahlreiche Merkmale an, die ihn einmal als den wirklichen Erreger der Krankheit erscheinen und dann ihn von dem Aktinomyces scharf abtrennen lassen. Bei dem geringen Interesse, das der Leser begreiflicherweise einer Krankheit entgegenbringt, die er nie selbst zu Gesicht bekommt, verzichten wir darauf, näher auf Vincents Schilderung einzugehen.

Wir schliessen hier noch eine ebenfalls aus dem Institut Pasteur hervorgegangene Arbeit an, die zum erstenmale eine Methodik auf die Mykologie zur Anwendung bringt, welche in der Schwesterwissenschaft der Bakteriologie so grosse Erfolge erzielt.

Kotliar impfte Tauben mit dem Aspergillus fumigatus und fand bei der Sektion »Tuberkel« in Milz und Nieren, besonders auch in

der Leber, seltener in den Lungen, und zwar um so reichlicher und deutlicher ausgeprägt, je länger, bei kleinen Dosen, die Tiere gelebt hatten. Ja in ganz chronischen Fällen beobachtete er sogar »Kavernenbildung«, in anderen fibröse Umwandlung der histiologisch »echte Tuberkel« darstellenden Knötchen. Dieselben enthielten als einzige Bewohner die Fäden des Aspergillus, der wieder rein aus ihnen zu züchten war.

Beiläufig nur sei bemerkt, dass es sich ohne Zweifel nicht um echte Tuberkelbildung gehandelt haben kann, sondern um eine schon oft, auch als Wirkung der Injektion toter Tuberkelbazillen und anderer Fremdkörper beobachtete knötchenförmige Wucherung von bindegewebigen Elementen um die Pilzmycelien.

Im zweiten Teil der Arbeit behandelt Kotliar die Frage, ob etwa Toxinbildung als Ursache der pathogenen, zum Tod führenden Wirkung des Aspergillus anzusehen ist. Filtrierte und sterilisierte Kulturen injiziert, gaben wechselnde Resultate, aber in allen Fällen des Todes der Tiere liess sich stets der Aspergillus in ihnen nachweisen, dessen Sporen dann zum Teil nicht abgetötet worden waren und das Filter passiert hatten.

Der Nährboden, auf dem der Aspergillus gezüchtet worden war, mochte er nun eiweissfrei oder eiweisshaltig sein, änderte nichts an dem Ausfall der Versuche, aus denen der Verfasser schliesst, dass der Aspergillustod nicht auf Toxinwirkung beruhe. Vor der von ihm später zu erbringenden Entscheidung der Frage, ob vielleicht Proteine im Spiel sind, nimmt der Autor an, es handle sich bei dem Tod der Tiere um eine Sauerstoffentziehung durch die im Organismus Mycelien bildenden Sporen des Aspergillus.

Rosenbach hat mit vollem Recht auf die Möglichkeit hingewiesen, dass die eiternden Formen der Trichophytie auf einer Mitteilung pyogener chemischer Stoffe an die Gewebe von den Haarscheiden aus beruhen; vielleicht werden sich nach dem Vorgange Kotliars auch andere Autoren mit den noch gar nicht bearbeiteten Stoffwechselprodukten der pathogenen Hyphomyceten beschäftigen, von denen vielleicht die Aufklärung vieler noch dunkler Fragen auf diesem so interessanten Gebiete der Pathologie zu erhoffen ist.

In einem ausserordentlich interessanten und in sehr eingehender, an Anregungen reicher Darstellung geschilderten Fall von Nierenabscessen bei Diabetes hat Ernst neben dem Staphylococcus aureus und einem Coli-Bazillus echte Saccharomyceten im Harn, in der Blase und Niere, den Soorpilz in der Trachea und den Aspergillus fumigatus in den Bronchien nachgewiesen. Die Hefe stellte sich als sekundärer Eindringling, der von der Blase aus in die unterminierte Nierenkapsel, nicht aber in das Organ selbst gelangt war, heraus; pathogene Eigenschaften kamen ihr für die Versuchstiere nicht zu.

Der Soorpilz aus der Trachea, der zunächst bei seinem Wachstum auf der Schleimhaut als Saccharomyces imponierte, im Kaninchenkörper aber, wo er Nierenabscesse erzeugte, in Fadenform wuchs, bildet wieder eine Bestätigung des grossartigen Pleomorphismus, dessen die pathogenen Spross- und Schimmelpilze fähig sind, deren äussere Gestalt einer so vollkommenen Anpassung an die anatomischen Verhältnisse, in die sie versetzt werden, fähig ist, wie wir sie für die Spaltpilze nicht im entferntesten kennen.

Der Aspergillus fumigatus, den Ernst bald darauf in einem zweiten Fall von Diabetes in den Bronchien fand, bewies Kaninchen gegenüber seine bekannten pathogenen Eigenschaften.

Im ganzen betrachtet bietet der Fall von Ernst eine so reiche Sammlung von allen möglichen niederen pflanzlichen Organismen, dass es sich nicht wohl um einen Zufall handeln kann, sondern ein Zusammenhang irgend welcher Art mit der Grundkrankheit, dem Diabetes, vorliegen muss, über dessen Natur man sich verschiedenen Gedanken hingeben kann, bis das Experiment Klarheit in diese interessanten Verhältnisse gebracht hat.

In einem unter dem Periost der Tibia gelegenen Erweichungsherd, der aus einer kurz nach der Niederkunft der Patientin aufgetretenen Anschwellung sich gebildet und für einen Abscess oder ein zerfallendes Sarkom gehalten worden war, fand Busse neben Staphylokokken und anderen Organismen innerhalb und ausserhalb von Zellen, zum Teil Riesenzellen, gelegene helle, glänzende, runde Körperchen, in der Grösse eines Zellkernes bis zu der einer Leberzelle.

Die Körperchen wurden für Parasiten, vielleicht Protozoen, gehalten, aber durch den Ausfall der erfolgreichen Kulturversuche gelang es leicht, sie als Hefezellen nachzuweisen.

Die mikroskopische Untersuchung der Wand des Erweichungsherdes ergab ein zellreiches Granulationsgewebe, das namentlich da, wo dichte Züge von Spindelzellen mit Riesenzellen abwechselten, »durchaus dem Aussehen von Riesenzellensarkomen glich«.

Impfungen an Versuchstieren mit dem Inhalt der Erweichungsherde erregten geringe, von selbst heilende Eiterung und Verdickung des Periosts; Busse selbst führt diese Wirkung aber nicht auf seine Hefe zurück, sondern auf die anderen in jenem Inhalt anwesenden Organismen, vor allem wohl auf den Staphylokokkus. In dem von vornherein hefezellenhaltigen Eiter traten später auch Riesenzellen auf, die ebenfalls die Parasiten enthielten.

In einer ersten Mitteilung verwertet Busse seinen Befund ausschliesslich für die berühmte Frage der »parasitären« Zelleinschlüsse. Er glaubt auf Grund seiner Untersuchungen »Zelleinschlüsse« »erfolgreich« auf Tiere

verimpft und in Tierkörpern zur Vermehrung gebracht, in Reinkulturen gezüchtet und diese Kulturen wieder »erfolgreich« auf Tiere übertragen zu haben.

Der Autor bezeichnet seine Hefezellen als »Zelleinschlüsse.«

Nachdem dieser Ausdruck von Anfang an in der ganzen medizinischen Welt einzig und allein für die bekannten in gewissen Hautaffektionen, malignen Tumoren u. a. zu findenden Gebilde, die Protozoen der einen, die Kerndegenerationsformen der anderen Autoren, gebraucht wird, kann man es Busse nicht zugestehen, dass seine mit so grosser Leichtigkeit als Hefezellen zu erkennenden Parasiten auf den Namen »Zelleinschlüsse« Anspruch erheben dürfen. Dazu sind doch die wenigen Ähnlichkeiten, welche Busse aufzählen kann, zu oberflächlicher und äusserlicher Art und jeder, der die grosse Litteratur über Zelleinschlüsse kennt, weiss dass diese eine gewisse Ähnlichkeit mit Gregarinen und deren Generationsformen haben können, niemals aber mit so unverkennbaren Sprosspilzen, wie sie Busse beschreibt, der sogar die Erscheinung der Sprossung in dem Erweichungsherd zur Beobachtung bekam. Mit demselben Rechte hätte jemand etwa die Züchtung der Gonokokken als den ersten gelungenen Versuch der Kultivierung von »Zelleinschlüssen« ausgeben können, denn auch sie sind ja Zelleinschlüsse, aber wie man ihnen auf den ersten Blick ihre Natur als Diplokokken ansieht, so Busses Parasiten ihre Hefenatur. Man fragt sich überhaupt vergeblich, wie Busse jemals auch nur auf den Gedanken hat kommen können, es handle sich um etwas anderes bei seinem Befunde, als um ganz gewöhnliche Hefezellen.

Busse macht in seiner ersten Arbeit nirgends den geringsten Versuch, die fragliche und von ihm übrigens durchaus nicht mit der wünschenswerten Klarheit geschilderte und benannte Affektion der Patientin, sei es nun ein Abscess oder ein Sarkom gewesen, auf die gefundenen Hefezellen als ihre Erreger zurückzuführen; er scheint eine ursächliche Bedeutung dieser als selbstverständlich anzusehen, und erwähnt gar nicht einmal die andere, Hefen gegenüber doch wahrhaftig nahe genug gelegte Möglichkeit, dass sie harmlose Schmarotzer und die Riesenzellen ganz gewöhnliche Fremdkörperriesenzellen gewesen sein können.

Auch die zweite, sehr ausführliche Arbeit Busses beruht auf der stillschweigenden Voraussetzung, dass die Hefe die Erregerin nicht nur jenes, jetzt mit aller Deutlichkeit als Abscess bezeichneten Erweichungsherdes, sondern der ganzen schweren Krankheit gewesen ist, der die Patientin schliesslich erlag.

Wir können hier die Krankheitsgeschichte und das Sektionsprotokoll, welches Busse mitteilt, übergehen: es hat sich klinisch und anatomisch um eine vielleicht an die Geburt angeschlossene Pyämie von sehr chroni-

schem Verlauf mit Abscessen an Tibia, Ulna, einer Rippe, in Milz, Nieren, Lungen gehandelt, ohne dass dabei Besonderheiten zur Beobachtung gekommen wären. Wir beschäftigen uns gleich mit der Hauptfrage, ob in der That mit Busse als der Erreger der Pyämie die Hefe anzusehen ist, welche er in allen Abscessen, einmal sogar in Reinkultur, wieder teils frei, teils in Riesenzellen liegend, angetroffen hat.

Wenn es gilt, einem bisher unbekannten Organismus als dem Erreger einer Krankheit Geltung zu verschaffen, so ist wohl das erste Erfordernis eine einwandsfreie bakteriologische Technik, die umsomehr angebracht ist und deren Ergebnisse eine umso strengere kritische Beurteilung verdienen, wenn es sich um eine in ätiologischer Beziehung bisher für wohlbekannt und einheitlich gehaltenen Erkrankung, wie die Pyämie, handelt und wenn die Sektion nicht weniger als 43 Stunden nach dem Tode stattgefunden hat, wie dies hier der Fall war.

Busse erwähnt an keiner Stelle seiner Arbeit, dass er das Plattenverfahren angewandt habe, er spricht immer nur von Ausstrichkulturen auf schrägen Nährböden.

So vortrefflich diese Methodik ist, um die Anwesenheit irgend eines wohlbekannten Organismus, sagen wir des Löffler'schen Bazillus schlechthin festzustellen, so unbrauchbar ist sie, wenn der Untersucher einem neuen, von ihm als vielleicht pathogen angesprochenen Mikroorganismus gegenübersteht. Hier ist die Aufgabe, entweder die alleinige Anwesenheit desselben in dem Krankheitsherde festzustellen, oder aber die gleichzeitig anwesenden anderen Arten mit Sicherheit als unwesentliche Nebenbefunde nachzuweisen: beides ist aber bekanntlich nur möglich mit dem Plattenverfahren und dem genauen Stadium jeder einzelnen durch dasselbe isolierten Kultur.

Durch seine Ausstrichkulturen, hat Busse lediglich die Anwesenheit der so üppig wachsenden Hefepilze in den Abscessen konstatiert, ob aber gleichzeitig auch andere Organismen, vor allem die so wenig auffälligen und kleinen Kulturen der Eitererreger in seinen Röhrchen auftraten, musste ihm infolge seines technischen Fehlers bei der Untersuchung verborgen bleiben.

Wenn schon dieser Umstand allein es dem guten Willen des Lesers anheimstellt, dem beschriebenen neuen pathogenen Organismus sein Vertrauen zu schenken, so wird er um so weniger dazu geneigt sein, wenn er sich daran erinnert, was Busse in seiner erster Mitteilung erwähnt, in der zweiten mit Stillschweigen übergeht, dass in dem Tibiaabscess der Staphylokokkus, der anerkannte Erreger pyämischer Abscesse, gefunden wurde. Die Technik Busses bietet nicht die geringste Gewähr dafür, dass dieser Eitererreger nicht auch in den anderen Abscessen anwesend

war. Aber selbst mit der ganz willkürlichen, durch nichts gerechtfertigten Voraussetzung, die Hefe sei allein in den Abscessen zugegen gewesen, wäre deren Rolle als Krankheitserreger noch nicht einwandsfrei sichergestellt: es hat sich nach der Beschreibung Busses um eine sehr chronische Pyämie, um alte, eingedickte Abscesse gehandelt, und solche enthalten oft Saprophyten, aber die eigentlichen Erreger gar nicht oder in so geringer Anzahl, das sie in den Bruchteilen eines Tropfens, wie sie zur Untersuchung kommen, ganz fehlen können.

Busse hat sich mit diesem Fehler in seiner Methodik des Rechtes auf Anerkennung seiner Hefe begeben. Er könnte noch auf das Resultat seiner mikroskopischen Untersuchung hinweisen, die die Hefezellen in der Leiche in enormer Menge, zum Teil sogar in der scheinbar unveränderten Umgebung der Abscesse, nachgewiesen hat. Aber auch dieser Umstand verliert bedeutend an Gewicht, da Busse selbst experimentell mit aller nur wünschenswerten Deutlichkeit den Beweis erbracht hat, dass seine Hefeart in totem Gewebe zu wuchern vermag. Denn als er durch einen Gummischlauch das Bein eines in das Tibiamark geimpften Kaninchens gangranös gemacht hatte, fand er nach 3 Tagen die Parasiten in dem Mark des ganzen Knochens, also zweifellos stark vermehrt vor. Nach dieser Erfahrung darf man wohl der Vermutung Raum geben, dass die Hefepilze in den Abscessen während der 43 Stunden, die zwischen Tod und Sektion lagen, auch nicht unthätig geblieben sind, sondern sich ebenso kräftig vermehrt haben, wie in der Markhöhle des toten Kaninchenbeines.

Selbstverständlich genügt diese postmortale Vermehrung nicht zur Erklärung der in Zellen eingeschlossenen Parasiten. Für diese müssen wir an der schon oben kurz angedeuteten Deutung festhalten, dass die Hefezellen durch irgend eine der wunderbaren Zufälligkeiten, die im Gange einer Infektion möglich sind, in den primären Krankheitsherd, sei dieser nun der puerperale Uterus oder aber der Tibiaabscess gewesen, gelangt, dort etwa in totem Material, wie beispielsweise Thromben, gewuchert und von hier auf embolischem Wege in die verschiedenen Organe verschleppt worden sind, um hier teils in Riesenzellen eingeschlossen zu werden, teils in dem Eiter saprophytisch weiterzuwachsen. Busses Fall stellt also nach unserer Auffassung in gewisser Beziehung ein Analogon zu dem vorhin referierten von Ernst dar und er bereichert uns mit der neuen Beobachtung, dass lebende Hefezellen Veranlassung zur Bildung von Riesenzellen werden können.

Wir können nicht schliessen, ohne noch einen Blick auf die Tierversuche Busses zu werfen.

Ein Teil derselben fällt von vornherein ganz aus, da sie nicht mit Reinkulturen angestellt sind. Bei den anderen entleerten sich aus der nach

anfänglicher Verklebung wieder aufbrechenden Wunde »wenige Tropfen von angestautem Eiter«, in dem sich die Hefen in grosser Anzahl vorfanden. Da eine Untersuchung dieses Eiters mittelst des Plattenverfahrens nicht erwähnt wird, so fehlt der Beweis, dass diese überdies so ungemein geringfügige Eiterung wirklich Wirkung der Hefezellen gewesen ist. Dass aber die Tiere nach subkutanen Injektionen »grösserer Mengen« von Hefen entzündliche, später von selbst heilende Verdickungen an den Impfstellen aufwiesen, und dass weisse Mäuse, denen die ganz enorme Menge von $^1/_4$—$^1/_2$ $cm^3$ Schwemmkultur in die Rückenmuskulatur injiziert wurden, starben — diese »Erfolge« hätte Busse auch mit der Injektion irgend eines anderen Fremdkörpers belebter oder unbelebter Art erzielen können.

Wenn somit die Tierversuche Busses im Gegensatz zu dem Autor als negativ ausgefallen anzusehen sind, so bin ich doch weit entfernt, gerade diesen Umstand gegen eine pathogene Bedeutung der Hefe für die Spezies Homo ins Feld zu führen. Er wäre vollkommen nebensächlich und gleichgültig, wenn es sonst gelungen wäre, den Beweis für die ursächlichen Beziehungen zwischen Hefe und Pyämie in seinem Falle zu führen. Dass dies nicht der Fall ist, geht aus dem Gesagten, dem leicht noch mancherlei hinzuzufügen wäre, zur Genüge hervor, und ich fasse daher mein Urteil dahin zusammen, dass Busses erste Arbeit die Frage der Zelleinschlüsse überhaupt unberührt, und seine zweite die »Saccharomycosis hominis« unentdeckt gelassen hat.

---

24.

# Schimmelpilze bei Tieren.

Von

**J. G. Pusch,** Dresden.

## I. Die Befallungspilze.

Die Rolle, welche die sogenannten Befallungspilze, zu der Gruppe der Fadenpilze gehörend, in der Ätiologie der Tierkrankheiten spielen, ist noch nicht völlig geklärt. Denn sehr häufig sind nach der Aufnahme derselben Krankheitserscheinungen, wie namentlich Krämpfe, Lähmung des Schlingzentrums und des Rückenmarks, Stomatitis, Gastroenteritis, Nephritis und Cystitis gesehen worden, während sie in anderen Fällen ohne jeden Schaden verzehrt wurden.

Man hat diese auffällige Verschiedenheit in der Wirkung so zu erklären versucht, dass die Sporen entweder noch nicht reif und damit auch die spezifischen Giftstoffe noch nicht entwickelt waren oder dass in den beobachteten Vergiftungsfällen neben den unschädlichen Sporen andere giftige Momente vorhanden und wirksam waren, deren Existenz man indessen nicht nachweisen konnte. Dabei ist daran festzuhalten, dass die Befallungspilze in den von ihnen okkupierten Pflanzen keinen Giftstoff erzeugen, sondern dass die Sporen selbst die Träger desselben sind.

Was die Art und Weise der Wirkung anlangt, so ist dieselbe in der Hauptsache eine chemische. Die Pilze produzieren Nervengifte oder scharfe, entzündungserregende Stoffe. Dabei ist aber auch nicht von der Hand zu weisen, dass unter Umständen rein mechanische Reizungen vorkommen, indem die Keimschläuche in die Schleimhaut hinein wachsen und dieselbe auf diese Weise entzünden. Indessen wird wohl die letztere Art der Belästigung die seltenere sein, weil die Körpertemperatur der Warmblüter das Wachstum der Befallungspilze zu beeinträchtigen scheint.

Im Verlaufe der letzten 2 Jahre sind nun über die Familien der Peronosporeen, Uredineen und Ustilagineen der Befallungspilze die folgenden zufälligen oder experimentalen Beobachtungen veröffentlicht.

### 1. Peronosporeen.

Während die wichtigste Peronosporaart, die Phytophtora infestans oder der Kartoffelpilz für den tierischen Organismus als unschädlich gilt, hat Bissauge (Recueil de medicine vétérinaire pro 1893, No. 23, p. 726) durch Peronospora viticola (de Bary), die er als Mildiou (Mehlthau) bezeichnet, bei 6 Kühen in 3 Wirtschaften Vergiftungen beobachtet.

Der Pilz war in der Nähe von Orléans mit Zweigen und Blättern der Rebstöcke verzehrt worden, die man im getrockneten Zustande als Viehfutter verwendet hatte.

Die Krankheit brach vom 2. bis 4. Tage nach Beginn der Verfütterung aus und äusserte sich durch Appetitstörung, leichtes Aufblähen, stöhnendes Atmen, Zähneknirschen, Verstopfung und im späteren Stadium durch Diarrhöen, Versiegen der Milch und in einem Falle durch Abortus. Die Temperatur schwankte bei den einzelnen Tieren zwischen 39,2 und 40°, und trat in allen Fällen nach Abstellung der Ursachen Genesung ein.

### 2. Uredineen.

Über die Schädlichkeit der Uredineen oder Rostpilze liegen zahlreiche Litteraturangaben (vergl. Dammann, Gesundheitspflege der landwirtschaftlichen Haussäugetiere) vor, welche in neuerer Zeit durch eine ausführliche Beobachtung von Plättner (Zeitschrift für Veterinärkunde, Dezember 1893) vermehrt worden sind.

Bei den Dienstpferden eines Dragonerregiments, die am 23. September gesund aus dem Manöver gekommen waren, traten vom 24.—27. September Krankheitserscheinungen auf, die auf ein akutes Rückenmarkleiden hindeuteten, 6 Pferde starben, 1 siebentes wurde getötet.

Bei der Untersuchung des Futters erwiesen sich Heu und Stroh als gesund, dagegen war ein Teil des Hafers an den Spitzen schwarz und auf der Innenseite der Spelzen mit schwarzbraunen Punkten besetzt, die sich bei der mikroskopischen Untersuchung als Haufen von Teleutosporen der Puccinia graminis herausstellten.

Als der Hafer durch gesunde Ware ersetzt war, hörte die Krankheit bis zum 2. Oktober auf, wo wiederum mehrere Tiere von derselben ergriffen wurden und 5 davon erlagen. Nun ergab die nochmalige Untersuchung, dass auch das Stroh mit Rostpilzen durchsetzt war, nach dessen Beseitigung die Krankheit dauernd erlosch. Interessant dabei ist, dass die mangelhaft ernährten Tiere, die sogenannten schlechten Fresser, am ehesten zu Grunde

gingen. Einmal mag bei ihnen eine gewisse Widerstandslosigkeit vorgelegen haben, anderseits weist schon Dammann darauf hin, dass die Gefahr sich steigern muss, wenn die Pilze in leere oder nur wenig gefüllte Digestionswege geraten und die Darmperistaltik eine träge ist, und endlich weiss man ferner, dass derartige Tiere, die am Futter mäkeln, gern im Streustroh umherfressen und deshalb wohl mehr rostiges Material aufnahmen.

Die Krankheitserscheinungen äusserten sich in Traurigkeit und Eingenommenheit des Kopfes und in geringgradiger Kolik. Dabei kein Fieber, 36—40 Pulse, 12—18 tiefe, ruhige Atemzüge und eine meist unternormale Eigenwärme von 36—38,5° C.

Im Anschluss hieran stellten sich Harnbeschwerden, Drängen auf den Urin, Abträufeln desselben ohne Vermögen, die Blase zu entleeren, Schwanken der Hinterhand und vollständiges Versagen des Futters ein. Schliesslich brachen die Tiere zusammen und waren selbst mit Hilfe nicht mehr auf die Beine zu bringen. Am Boden liegend frassen einige ihr Futter auf, andere kauten apathisch, ohne den Bissen abschlucken zu können. Dabei war die Pupille erweitert, die Haut pergamentartig, der Körper in kurzer Zeit auffällig abgemagert und der Harn bald hell, bald trübe oder blutig.

Die Sektion ergab geringgradig ausgebreitete Enteritis diphtheritica, Cystitis diphtheritica und Nephritis parenchymatosa, Blutungen im Gehirn und Rückenmark.

Die Erscheinungen decken sich somit mit der vorhandenen früheren Litteraturangabe, und ist die chemische Wirkung auf die Thätigkeit eines örtlich stark reizenden, wie eines narkotischen Stoffes zurückzuführen.

Über einen anderen Fall berichtet Wienke (Archiv f. wissenschaftl. u. prakt. Tierheilk., Bd. XIX, S. 311). Darnach sollen sämtliche Tiere eines Stalles nach dem Verzehren von mit Rostpilzen besetztem Haferstroh an »Hinfälligkeit, steifer Bewegung, Speichelfluss, geschwollener, diffus geröteter und schmerzhafter Maulschleimhaut« erkrankt und genesen sein, nachdem das Haferstroh nicht mehr verabreicht wurde. Die Mitteilung hat indessen für die Ätiologie keinen besonderen Wert, weil eine Angabe für die Spezies des Rostpilzes fehlt.

### 3. Ustilagineen.

Die Familie der Ustilagineen oder Brandpilze zerfällt in die beiden Gattungen Tilletia, den Stink- oder Steinbrand, und in Ustilago, Staubbrand.

Die erstere befällt den Weizen und Dinkel und wird in 2 verschiedene Arten Tilletia caries (Tulasne) und die Tilletia laevis (Kühn) unterschieden, die dadurch von einander abweichen, dass die Sporen bei der

ersten Art rundlich und auf ihrem Episporium mit leistenförmigen Verdickungen besetzt sind, während sie bei der letzteren unregelmässig rundlich und glatt kontouriert erscheinen.

Wie schon Geruch und Geschmack ergeben, enthalten die Sporen einen auch unter gewissen Verhältnissen in der Häringslake vorkommenden Stoff, das Trimethylammin, eine Base, welche, wie das auch nach Häringslakevergiftung beobachtet ist, Lähmung des Schlingcentrums und des Rückenmarks hervorrufen kann.

Eine verhältnismässig grosse Menge an brandigem Weizen und brandiger Weizenspreu im Verein mit den Mitteln zur Anschaffung von Versuchstieren setzten nun Pusch[1]) in die Lage, eingehende Versuche über folgende Fragen anzustellen:

1. Wie gestalten sich die Krankheitssymptome und Obduktionsbefunde bei den verschiedenen Tiergattungen nach der Aufnahme des Giftes mit dem Futter, und sind individuelle, Alters- und Gattungsdispositionen vorhanden?
2. Kann Stinkbrand bei tragenden Tieren Abortus hervorrufen?
3. Verursachen die auf die Konjunktiva oder die durch die Einatmung in die Lungen gebrachten Sporen Konjunktivitiden oder Pneumonieen, und sind etwaige Erkrankungen der Schleimhäute dieser Regionen durch Keimen der Sporen bedingt?
4. Verlieren die Sporen durch das Passieren des Tierkörpers ihre Keimkraft und verhalten sich hierbei die einzelnen Tiergattungen verschieden?

Hierbei gelangte Pusch zu wesentlich anderen Schlüssen, als nach den Litteraturangaben angenommen werden musste, obwohl er Material aus drei verschiedenen Gegenden und mehreren Wirtschaften verfütterte, welches stark nach Häringslake roch und schmeckte, bei den Kulturversuchen aus keimfähigen und bei der mikroskopischen Untersuchung aus vollständig ausgebildeten mit netzförmigem Episporium besetzten Sporen bestand, die in solchen Mengen verfüttert wurden, dass man in jedem Kothpräparate tausende von Sporen hätte zählen können. Pusch hat ferner rein ausgelesene Brandkörner, Brandweizen mit geringwertigen, sonst gesunden Körnern gemischt, brandige Sporen und zwar trocken, angefeuchtet, gequollen verwendet und die brandigen Massen oft Tage lang ohne jedes andere Beifutter an seine Versuchstiere — 2 alte Pferde, 2 Kühe, 6 verschiedenalterige Schafe, 2 Ziegen, 2 Ferkel, 1 Hund, 2 alte Kaninchen, 2 Mäuse, 4 Hühner und 3 Sperlinge — verabreicht, ohne dass bei ihnen, abgesehen von den Mäusen, Sperlingen und einem Hahn, mehr als vorübergehende Darmkatarrhe aufgetreten wären. In Sonderheit fehlten entzündliche Erscheinungen an der Maulschleimhaut der grösseren Tiere, wie auch bei keinem derselben Bewegungsstörungen oder eine Lähmung des Schlingzentrums zu beobachten war.

---

[1]) Deutsche Zeitschr. f. Tiermedizin pro 1893.

Dagegen erlagen 2 Mäuse, 2 Sperlinge und 1 Hahn einer schweren hämorrhagischen Gastroenteritis, und eine Henne wurde von einem hochgradigen, nervösen Reizzustande mit nachfolgender Somnolenz befallen.

Pusch erklärt die letztere Beobachtung damit, dass die intensivere Verdauung der kleinen Nager und der Vögel den schädlichen Stoff mehr löst, als das bei den Haussäugetieren der Fall ist. Weiterhin liess Pusch aus je 5 Gramm reiner Sporenmasse Extrakte herstellen, die er 3 Hammeln und 2 Hunden ebenfalls ohne Nachteil injizierte.

Pusch sucht nun den Aufschluss für seine abweichenden Beobachtungen in dem Umstande, dass in den in der Litteratur berichteten Krankheitsfällen neben Tilletia caries andere Krankheitserreger, namentlich Rostpilze, vorhanden waren, die aber entweder gänzlich übersehen oder aber dem durch seinen Geruch und seine Farbe auffallenden, mikroskopisch leicht nachweisbaren Stinkbrande gegenüber irrtümlicherweise für unschädlich gehalten wurden. Dass sämmtlichen Versuchstieren die zur Erkrankung notwendigen prädisponierenden Momente gefehlt haben sollen, ist nicht gut anzunehmen, wenn man erwägt, dass 17 Tiere verschiedener Tiergattungen und verschiedenen Alters benutzt wurden und gesund blieben.

2. Zur Klarstellung der Frage, ob Tilletia caries bei tragenden Tieren Abortus hervorrufe, benutzte Pusch 1 Schaf, 1 Ziege, 2 Kaninchen, 6 Meerschweinchen und ausserdem stand ihm ein Beobachtungsmaterial von 96 mit brandiger Weizenspreu gefütterten Kühen zur Verfügung. Das Resultat war folgendes:

Schaf, Ziege und Kaninchen warfen trotz wochenlanger Brandfütterung normale Junge, die sie auch sämtlich grosszogen.

Dagegen haben 3 Meerschweinchen sicher und 2 wahrscheinlich zu früh geboren, wobei sämtliche Jungen mit Ausnahme von einem tot zur Welt kamen.

Von den Kühen kalbten in der Zeit der Brandspreufütterung 6 zu früh, 17 normal, auch gingen 3 Kälber kurz nach der Geburt zu Grunde. Hiernach ist es jedenfalls geboten, bei tragenden Tieren, und namentlich bei den zum Abortus neigenden Kühen, mit der Verfütterung brandigen Materials vorsichtig zu sein, und finden sich in diesem Punkte auch die Versuchsergebnisse mit den diesbezüglichen Litteraturangaben in Übereinstimmung.

3. Wiederholtes Einblasen von Sporen in die Nasengänge zweier Hammel und einer Kuh brachte keine Nachteile für die Tiere, ebenso konnte ein Pferd tagelang durch einen nach Art der Futterbeutel vorgebundenen, mit Brandmassen angefüllten Sack atmen und auch täglich mit demselben bewegt werden, ohne dass irgend eine Entzündung oder erheblicher Katarrh aufgetreten wäre; desgleichen blieb beim Aufblasen von Sporen auf die Konjunktiva eine Konjunktivitis aus.

4. Bei Kulturversuchen mit Sporenmaterial aus dem Kothe sellte sich heraus:

a) dass sämtliches gefüttertes Material keimfähig war;
b) dass der Verdauungsvorgang bei Pferd, Kuh, Schaf, Ziege, Schwein nicht im stande ist, die Sporen abzutöten;
c) dass Temperaturen von der Höhe der Brutwärme der Tiere den Keimungsprozess aufhalten, weshalb eine Keimung innerhalb des Tierkörpers ausgeschlossen ist;
d) dass das grelle Sonnenlicht der Keimung wahrscheinlich hinderlich im Wege steht;
e) dass der Prozentsatz der Sporen, die da auskeimen, etwa auf 10% zu veranschlagen ist, wovon die Kuh und das Huhn eine Ausnahme insofern machen, als bei ersterer die Keimfähigkeit durch den Verdaungsvorgang nicht im mindesten beeintächtigt zu werden scheint, während der intensive Verdauungsprozess der Hühner die Sporen dauernd abtötet.

### Die Gattung Ustilago.

Von den Vertretern der Gattung Ustilago gelten Ustilago carbo als unschädlich, Ustilago longissima und Ustilago maydis dagegen als giftig.

Ustilago maydis erzeugt auf den Stengeln und Blüten der Maispflanze grosse Anschwellungen, die mit reichlichem Sporenlager gefüllt sind. Diese Sporen sollen nun nach Haselbachs Beobachtungen Abortus hervorrufen, was Pusch (Bericht über das Veterinärwesen im Königreich Sachsen für das Jahr 1893) zu bestätigen in der Lage war.

Pusch hatte drei Maisstauden, zwei frische und eine ältere zur Verfügung und verabreichte die Sporen aus den Beulen der frischen Stauden an 2 tragende Meerschweinchen, von denen das eine 4 fast ausgetragene Junge abortierte, ohne selbst krank zu werden, während das andere zu Grunde ging und bei der Obduktion die Erscheinungen einer vom Uterus ausgehenden Septikämie zeigte, der 3 fast ausgetragene Föten enthielt. Dagegen brachte das mit der von den 4 Jahre alten Staude herrührenden Sporen gefütterte dritte Meerschweinchen 2 lebende Junge zur Welt und blieb auch selbst gesund.

Pusch schliesst hieraus, dass die Sporen durch längeres Lagern und Austrocknen ihre Virulenz verlieren, dass es aber gefährlich sei, frischen brandigen Mais an tragende Kühe, die bekanntlich sehr zu Abortus neigen, zu verfüttern. Entweder muss man die an den Beulen leicht kenntlichen brandigen Stauden auslesen und entfernen oder man darf solchen Mais nur an nichttragende Rinder verfüttern.

## II. Schimmelpilze.

Von den Schimmelpilzen ist bisher das Penicillium glaucum für unschädlich gehalten worden (Kitt). Auch Dammann führt denselben nicht unter den pathogenen Arten auf und Birch-Hirschfeld setzt die Unschädlichkeit des Pilzes auf Rechnung des Umstandes, dass er bei höherer, der Körperwärme entsprechender Temperatur, zu Grunde geht.

Vor einiger Zeit hat nun Zippel (Zeitschrift für Veterinärkunde 1894 Nr. 2) die Frage der Schädlichkeit des Penicillium glaucum näher zu ruieren versucht, indem er verschimmeltes Material, und zwar Brot, Kartoffeln und Kleie an 1 Hund, 5 junge Kaninchen, 1 Ziege und 2 alte Pferde verfütterte. Die Pferde erhielten an je einem Abend und darauf olgenden Morgen je $3^1/_2$—4 Pfd. Brot, die übrigen Tiere 7—12 Tage hinlurch verschimmeltes Futter, ohne zu erkranken.

Dagegen starben 2 Kaninchen, nachdem sie 36 Stunden lang von verschimmeltem Kleiebrei gefressen, in welchem sich Luftblasen gebildet hatten. Leider ist nun nicht ersichtlich, ob der Tod auf Rechnung der Stoffwechselprodukte des Pilzes oder auf Spaltungsprodukte der Kleien zurückzuführen ist, da Angaben über das weitere Schicksal der Schimmelpilze in dem Futterbrei, wie im Kothe fehlen, und auch Prüfungen auf das Vorhandensein von Spaltpilzen nicht angestellt sind.

Die Sektion gab hier ebensowenig einen Anhalt, wie in dem von Fröhner beobachteten Falle (Monatshefte für praktische Tierheilk. IV. B. 2. Heft), wo von 8 Pferden eines Brauerstalles 5 Stück, ohne Appetitsstörung und Temperaturerhöhung zu zeigen, an auffälliger Muskelschwäche und Herzlähmung zu Grunde gingen, nachdem sie durch Penicillium glaucum verschimmelten Hafer gefressen hatten. Obgleich ein mit dem verdächtigen übrig gebliebenen Hafer gefüttertes Versuchspferd gesund blieb, glaubt Fröhner dennoch dem Penicillium die tötliche Wirkung zuzuschreiben zu sollen, deren Ausbleiben bei den drei von der Krankheit verschonten Stallgenossen, sowie bei dem Versuchspferde er damit zu erklären versucht, »dass die Schimmelpilze je nach den wechselnden äusseren Verhältnissen (Temperatur, Nährboden, Alter bezw. Entwickelungsstadium des Pilzes etc.) chemisch und physiologisch verschiedenartige giftige Stoffwechselprodukte liefern«, oder dass im Digestionstractus mancher Tiere gewisse prädisponierende Momente verliegen.

Es zeigen aber die verschiedenen Ergebnisse hier sowohl wie bei den Befallungspilzen, dass unsere Kenntnisse auf diesem grossen, hygienisch so überaus wichtigen Gebiete, noch durchaus mangelhaft sind, und dass selbst der kleinste, allerdings auf exakten Untersuchungen beruhende Beitrag, der zur Klärung dieser Frage beitragen kann, willkommen ist.

Über eine äussere Pilzkrankheit berichtet auch Goodall (Journal of comp. med. and. vet. arch. XIII, p. 248, ref. v. Lüpke). Derselbe fand im rechten äusseren Gehörgange eines an Schwindelanfällen leidenden Ponys Aspergillus nigricans, nach dessen Beseitigung auch die Schwindelanfälle ausgeblieben sein sollen.

---

C.

# Tierische Parasiten.

1.

## Protozoen.

Von

**Julius Mannaberg,** Wien.

### I. Malaria.

#### Litteratur.


1. Laveran, A., Note sur un nouveau parasite trouvé dans le sang etc. Note communiqué à l'Académie de médecine Séance du 23 Nov. 1880.
2. Derselbe, Nature parasitaire des accidents de l'impaludisme. Paris 1881, chez Baillière et fils.
3. Derselbe, Communication à l'Académie des sciences sur la nature parasitaire des accidents de l'impaludisme. Compt. rend. 1881.
4. Derselbe, Traité des fièvres palustres. Paris 1884, chez O. Doin.
5. Derselbe, Du paludisme et de son hématozoaire. Paris 1891, chez Masson.
6. Meckel, H., Über schwarzes Pigment in der Milz etc. Zeitschr. f. Psychiatrie 1847.
7. Marchiafava e Celli, Nuove ricerche sulla infezione malarica. Archivio per le scienze med., Bd. IX, 1886.
8. Dieselben, Sulla infezione malarica. Ibid., Bd. XII, 1888.
9. Richard, E., Sur le parasite de la malaria. Compt. rend. 1882. Séance du 20 Févr.
10. Golgi, C., Sull' infezione malarica. Archivio per le scienze med., Bd. X, 1886.
11. Derselbe, Sul ciclo evolutivo dei parassiti malarici nella febbre terzana. Arch. per le scienze med., Bd. XIII, 1889.
12. Marchiafava e Celli, Sulle febbri malariche predominanti nell estate e autunno etc. Arch. per le scienze med., Bd. XIV, 1890.
13. Canalis, P., Studi sulla infezione malarica. Arch. per le scienze med., Bd. XIV, 1890.
14. Marchiafava e Bignami, Rif. med. 1891.
15. Dieselben, Sulle febbri malariche estivoautunnali. Roma 1891, bei Loescher u. Co.
16. Celli e Guarnieri, Sulla etiologia dell' infezione malarica. Arch. per le sienze med., Bd. XIII, 1889.

17. Grassi und Feletti, Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. 1890
18. Romanowsky, Zur Frage der Parasitologie u. Therapie der Malaria. St. Petersb. 1891.
19. Mannaberg. Beiträge zur Morphologie u. Biologie des Plasmodium malariae tertianae· Centralbl. f. klin. Medicin 1891, No. 27.
20. Golgi, C., Sulle febbri malariche estivoautunnali di Roma. Pavia 1893.
21. Marchiafava and Bignami, On summer-autumn malarial fevers. The new Sydenham society. London 1894.
22. Sakharoff, M. N., Recherches sur les hématozoaires des oiseaux. Annales de l'institut Pasteur, Bd. VII, 1893.
23. Mannaberg, J., Beiträge zur Kenntnis der Malariaparasiten. Verhandl. d. XI. Congresses f. innere Medicin zu Leipzig 1892. Wiesbaden bei J. F. Bergmann.
24. Bignami e Bastianelli, Osservazioni nelle febbri estivo autunnali. Rif. med. 1890, p. 1334.
25. Grassi e Feletti, Contribuzioni allo studio dei parassiti malarici. Memoria. Catania.
26. Calandruccio, Cit. nach Grassi und Feletti, Contribuzioni etc.
27. Die Mattei, Cit. nach Grassi und Feletti, Contribuzioni etc.
28. Metschnikoff, Russkaia med. 1887, No. 12. Ref. im Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk. 1887, No. 21.
29. Danilewsky, Zur Frage der Identität etc. Centralbl. f. med. Wissenschaften 1886, No. 41 u. 42.
30. Derselbe, Über Polimitus malariae. Centralbl. f Bakt. u. Parasitenk. 1891, No. 12.
31. Derselbe, La parasitologie comparé du sang, I u. II. Kharkoff 1889.
32. Kruse, W., Über Blutparasiten. Virchows Archiv, Bd. CXX u. CXXI.
33. Labbé, A., Parasites endoglobulaires. Archives de zoologie expérimentale et générale. Paris 1894, chez Reinwald u. Co.
34. Baccelli, Über das Wesen der Malaria. Deutsche med. Wochenschr. 1892, No. 32.
35. Bignami, A., Ricerche sull' anatomia pat. delle perniciose. Atti della R. Accad. med. di Roma Anno XVI, Vol. V, Ser. 2.
36. Golgi, C., Über die Wirkung des Chinins etc. Deutsche med. Wochenschr. 1892, No. 29—32.
37. Mannaberg, Die Malariaparasiten. Wien 1893, bei Hölder.
38. Binz, C., Artikel Chinin in Eulenburgs Real-Encyklopädie.
39. Rosin, H., Einfluss von Chinin u. Methylenblau auf lebende Malariaparasiten. Deutsche med. Wochenschr. 1893, No. 44.
40. Miller, C. O., Über aseptische Protozoenkulturen etc. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XVI, 1894, No. 7.
41. Rosenbach, O., Berliner klin. Wochenschr. 1891, No. 34.
42. Sakharoff, N., Über den Einfluss der Kälte etc. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XV, 1894, No. 5/6.
43. Gerhardt, Über Intermittens-Impfungen. Zeitschr. f. klin. Medicin, Bd. VII, 1884.
44. Gualdi e Antolisei, Due casi di febbre malarica sperimentale. Rif. med. 1889, No. 225.
45. Dieselben, Inoculazione delle forme semilunari di Laveran. Rif. med. 1889, No. 279.
46. Antolisei e Angelini, Due altre casi di febbre malarica sperimentale. Rif. med 1889, No. 226.
47. Bein, G., Ätiologische und experimentelle Beiträge zur Malaria. Charité Annalen 1891.

Die Entdeckung der Ätiologie der Malaria ist an den Namen A. Laverans geknüpft. Dieser Forscher erkannte in den zuerst von Hein-

rich Meckel beobachteten pigmentierten Körperchen des Malaria-
Lebewesen niederster Organisation, deren Vermehrung im Blute den Sy-
tomenkomplex der Malaria verursacht. Laveran beschrieb in seiner M
teilung an die Académie des sciences in Paris vom 24. Oktober 18
also ungefähr ein Jahr nach seiner epochemachenden Entdeckung —
verschiedenen Entwickelungsphasen der nach seiner Ansicht einheitl
Malariaparasiten — wie Halbmonde, grosse und kleine, pigmentierte
mit Geisselfäden ausgestattete freie, oder den roten Blutkörperchen
liegende sphärische Körper etc. Seinem Kollegen Richard gelang
auch gänzlich unpigmentierte Parasiten zu sehen, und wahrzunehmen,
die Parasiten innerhalb der roten Blutkörperchen leben, mithin echte Z-
schmarotzer sind.

Die italienischen Forscher Marchiafava und Celli haben hier
die Sporulationskörper des Parasiten beschrieben und auf Grund des
kompletten Formenkreises konstruierte Golgi den Entwickelungscyklus
die Vermehrungsart der Parasiten, wies ferner nach, dass das Tertian-
von anderen Parasiten hervorgerufen wird als das Quartanfieber,
Quotidianfieber durch zwei Generationen Tertianparasiten und durch
Generationen Quartanparasiten, die einen etwa 24stündigen Entwickel-
intervall haben, hervorgerufen werden, und zeigte schliesslich, dass
Fieberparoxysmus mit der Vermehrung der Blutparasiten zusammenf
Mit dieser grundlegenden Leistung Golgis sind die Biologie der Mal-
parasiten und ihre engeren Beziehungen zu dem Krankheitsprozess in
scharfes Licht gesetzt worden.

Folgendes Schema giebt die charakteristischen Eigenschaften der b
von ihm getrennten Parasitenarten:

| | Tertianparasit. | Quartanparasit. |
|---|---|---|
| Entwickelungsdauer . . . | 2 × 24 Stunden | 3 × 24 Stunden. |
| Amöboide Bewegung . . | lebhaft | träge, nur im Jugendz |
| Pigment . . . . . . . | feinkörnig | grobkörnig, dunkler. |
| Sporulation . . . . . . | 15—20 kleine Sporen; Form des Sporulationskörpers die einer „Sonnenblume" | 8—10 grössere, ovale S Form des Sporulationsk die eines „Gänseblüm |
| Einfluss auf das rote Blutkörperchen . . . . | Blähung und Entfärbung | — |

Der nächste Fortschritt ist Marchiafava und Celli und P. Canalis zu verdanken, indem die genannten Forscher den Entwickelungscyklus einer dritten, die »römischen Sommerfieber« verursachenden Parasitenart aufdeckten. Dieser, gegenüber den erstgenannten wesentlich kleinere Parasit vollendet seinen Lebenslauf in 24 Stunden oder noch rascher, und zerfällt dann — beinahe nur innerhalb der tiefliegenden Organe — in eine meistens geringe Anzahl kleiner Sporen, nachdem sich das Pigment, ähnlich wie bei den Tertian- und Quartanparasiten, zu einem Klümpchen gesammelt hat. Die roten Blutkörperchen erleiden durch diesen Parasiten oft eine Schrumpfung, wobei sie eine eigentümliche messing-ähnliche Farbe bekommen (Globuli rossi ottonati). Ferner machten Marchiafava und Celli auch noch die Beobachtung, dass ähnliche kleine, und höchst perniciöse Fieber hervorrufende Parasiten vorkommen, die überhaupt kein Pigment bilden. Eine fünfte Parasitenart ist mehrere Jahre später von Marchiafava und Bignami beschrieben worden; sie kommt gleichfalls bei den perniciösen Sommerfiebern vor, vollendet aber ihren Cyklus in 48 Stunden und ruft daher ein tertianes Fieber hervor. Diese Tertiana wird zum Unterschied von der gewöhnlichen, als »maligne Tertiana« bezeichnet.

Golgi's neueste Untersuchungen über die römischen »Sommer- und Herbstfieber« haben ihn zu dem Ausspruch geführt, dass bei diesen die Stätte der Parasitenentwickelung vollständig in den inneren Organen (Milz, Knochenmark) gelegen, und dass das Vorkommen von Parasiten im zirkulierenden Blute als nicht obligates Accidens zu betrachten sei, dass ferner der 24—48stündige Entwickelungscyklus dieser kleinen Parasiten unerwiesen, der Entwickelungscyklus vielmehr »irregulär« sei. In der englischen Übersetzung ihres Werkes (Appendix III) bekämpfen Marchiafava und Bignami die Thesen Golgis mit dem Hinweis auf ihre früheren Untersuchungen. Als neue Thatsache bringt Golgi das Vorkommen von Segmentierungen in 40—50 Sporen bei den Parasiten der Sommer-Herbstfieber.

Die genaue histologische Untersuchung der Parasiten ist von Celli und Guarnieri, Grassi und Feletti, Romanowsky und dem Referenten durchgeführt worden. Es hat sich dabei ergeben, dass die Malariaparasiten aus Plasma, Kern und Kernkörperchen bestehen und dass diese Struktur auch schon an den neugebildeten Sporen zu erkennen ist. Romanowsky glaubt bei der Sporenbildung Karyokinese beobachtet zu haben.

Mit diesen Strukturuntersuchungen sind die noch vor relativ kurzer Zeit aufgetauchten Einwürfe, dass die im Blute der Malariakranken gesehenen Körperchen »Degenerationsprodukte« der roten Blutkörperchen seien, endgiltig widerlegt worden.

Die an den verschiedensten erwachsenen Parasitenformen unter dem Mikroskop sich entwickelnden Geisselfäden, welche von den einzelnen Malariaforschern in abweichender Weise betrachtet worden sind, sollen nach Sakharoffs Untersuchungen Chromatinfäden sein, welche infolge einer Störung der Karyokinese heraustreten. Es sind Bestätigungen dieser Angabe abzuwarten. Sie würde wohl endgiltig den Beweis dafür liefern, dass die geisselführenden Körper im Absterben begriffene Parasiten bedeuten.

Die Fragen, welche die Malariaforscher nach der Laveran'schen Entdeckung beschäftigt haben, und, soweit sie ungelöst sind, auch jetzt noch beschäftigen, sind die nach der Bedeutung der Halbmonde, nach der Unität oder Multiplicität der Parasiten, nach ihrer Stellung im zoologischen System, nach dem Kausalverhältnis zwischen Parasiten und Krankheitssymptomen, nach der Art der Chininwirkung, nach der Phagocytose bei Malaria, endlich nach der Existenzweise der Parasiten in der Aussenwelt und damit nach dem Infektionsmodus.

a) Was die Bedeutung der Laveran'schen Halbmonde betrifft, so stehen wir hier, trotz zahlreicher mühevoller Forschungen noch immer auf einem Gebiete der Hypothesen. Mit Sicherheit sind folgende Thatsachen eruiert: die Halbmonde entwickeln sich intraglobulär (Marchiafava und Celli); sie kommen nur bei den perniciösen Sommerfiebern vor (Marchiafava und Celli, Canalis); sie sind manchmal schon am dritten Krankheitstage im Blute nachzuweisen und kommen bei den perniciösen Fiebern in einem sehr hohen Prozentsatz vor, sind aber an Zahl meistens viel geringer als die kleinen amöboiden Parasiten, deren Abkömmlinge sie sind (Mannaberg); sie veranlassen an sich kein Fieber (Marchiafava und Celli), sie widerstehen dem Chinin.

Hypothetisch ist die Bedeutung der Halbmonde als sporulierende Körper (Canalis), als Degenerationsformen (Bastianelli und Bignami), als eigene Spezies (Grassi und Feletti), als Syzygien (Mannaberg).

b) Die Unität der Malariaparasiten ist bis in die letzte Zeit von Laveran verfochten worden, während nahezu alle übrigen Malariaforscher die Existenz mehrerer Spezies für erwiesen halten. Doch sind unter den letzteren manche geneigt anzunehmen, dass die den verschiedenen Fiebertypen zu Grunde liegenden Parasiten bloss Varietäten ein und derselben Spezies darstellen, welche unter Umständen in einander übergehen können (so Golgi, Marchiafava und Celli). Die genannten Autoren behalten diese Ansicht aus dem Grunde bei, weil sie damit den Typuswechsel und die Verschiedenheit der Parasiten nach Klima und Jahreszeit erklärt finden. Grassi und Feletti haben zuerst in bestimmter Weise eine Trennung in streng individualisierte Spezies vorgenommen, und dem Vorgange dieser

Autoren hat sich auch Ref. angeschlossen, ohne aber damit alle übrigen Thesen der beiden Forscher — so z. B. die Existenz einer Spezies Laverania (Halbmondbildner) — zu acceptieren. Auf die Motivierung der gegensätzlichen Stellungen kann hier nicht näher eingegangen werden, und sei nur auf die Erfolge von Überimpfungen (siehe Punkt f), ferner auf die von Calandruccio und Die Mattei auf Grund von monatelangen Blutuntersuchungen derselben Kranken mit gleichbleibendem Parasitenbefund, endlich auf die vom Referenten hervorgehobene Thatsache, dass in den Wiener Malariafällen nie die kleinen perniciösen halbmondbildenden Parasiten, sondern stets nur die Golgi'schen Tertian- und Quartanparasiten zu finden sind, verwiesen.

c) Bezüglich der zoologischen Stellung der Malariaparasiten sei erwähnt, dass auch hierin bisher keine Übereinstimmung erreicht worden ist; diejenigen Autoren, die auf das morphologische Verhalten der Parasiten das Hauptgewicht legen, gelangen dazu, sie zu den Amöben zu zählen (so Grassi und Feletti), während die anderen Autoren — gegenwärtig die Mehrzahl — die biologischen Eigenheiten, namentlich den Zellparasitismus im Auge behaltend, sie in die Klasse der Sporozoen reihen (Metschnikoff, Danilewsky, Kruse, Mannaberg, Labbé). Labbé, dessen letzte verdienstvolle Arbeit sich eingehend mit dieser Frage befasst, schlägt vor, die Blutparasiten der Tiere und Menschen in die Klasse der Sporozoen und zwar in die Unterklassen: Hämosporidien und Gymnosporidien zu stellen, wobei die Malariaparasiten als Spezies Haemamoeba Laverani in die Unterklasse Gymnosporidia kämen. Die bestimmenden Eigenschaften der Gymnosporidia definiert Labbé folgendermassen (l. c. S. 212): »Le groupe des Gymnosporidies comprendra alors les Sporozoaires intracellulaires dont la reproduction par sporozoïtes se fait dans l'intérieur des cellules sans l'adjonction d'aucune membrane kystique enveloppante et qui présentent, avant la sporulation, des mouvements et une structure d'Amibe«. Die einzelnen Formen der Malariaparasiten, welche der genannte Forscher leider nicht aus eigener Anschauung zu kennen scheint, will er als Varietäten dieser Spezies mit den Namen H. L. var. quartana und H. L. var. tertiana bezeichnen. Damit sind aber die perniciösen Parasitenformen nicht untergebracht. Diese etwa auch als Varietäten der »Haemamoeba Laverani« zu betrachten, würde, meiner Meinung nach, das Charakteristikum dieser Formen, welches in der Halbmondbildung besteht, entschieden verbieten. Wie aus diesen geringen Hinweisen ersichtlich ist, gibt es hier für den Zoologen noch einiges zu schaffen.

d) Die beiden Hauptsymptome der Malaria-Anämie und -Melanämie haben mit Laverans Entdeckung sofort eine ausreichende Erklärung ge-

funden, erstere durch die direkte Zerstörung zahlreicher roter Blutkörperchen seitens der Parasiten, letztere durch die im Parasitenleibe vor sich gehende Umsetzung des Hämoglobin in Melanin. Vom Referenten wurde fernerhin gezeigt, dass auch die nicht infizierten roten Blutkörperchen häufig Degenerationserscheinungen zeigen, und dass der Hämoglobingehalt nach Cessierung der Paroxysmen oft eine weitere Verminderung erfährt, welche Erscheinungen er der Wirkung eines gelösten Giftes zuschreibt. Diesem Parasitengift wird auch der Fieberparoxysmus selbst zugeschrieben, seitdem Golgi die bedeutsame Beobachtung gemacht hat, dass die Paroxysmen mit der Sporulation der Parasiten zusammenfällt; mit dem Bersten der Sporulationskörper dürfte eine grosse Menge jenes Giftes plötzlich in die Blutbahn gebracht werden, und dieses Ereignis verursacht — wahrscheinlich unter Intervention der nervösen Zentralorgane — den Anfall.

Diese Auffassung stimmt in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle mit den Thatsachen überein, Baccelli hat jedoch darauf hingewiesen, dass es seltene Fälle gibt, in denen der Parasitenbefund äusserst gering, oder — im peripheren Blut — Null ist, und dass trotzdem schweres Fieber, Hämoglobinurie etc. besteht. Ob in diesen eine andere Infektion besteht, oder ob man es mit einer äusserst gesteigerten Toxicität der Parasiten, oder endlich vielleicht besonders disponierten Individuen zu thun hat, das ist noch unaufgeklärt.

Das Vorkommen schwerer cerebraler Symptome — wie Konvulsionen, Coma, Hemiplegie etc. — haben die histologischen Untersuchungen von Marchiafava, Celli, Bastianelli und Bignami, welche Thrombosierung der Gehirngefässe durch die infizierten Blutkörperchen und Blutungen aus solchen Gefässen ergeben haben, aufgeklärt. Ähnliches ist von Bignami an den Darmgefässen gefunden worden, womit die Darmerscheinungen (choleraartige Diarrhoen etc.) erklärt sind.

e) Die Wirkung des Chinins ist an den lebenden Parasiten von Golgi, Baccelli, Marchiafava und Bignami, an histologischen Strukturpräparaten von Mannaberg und Romanowsky studiert worden. Diese Studien haben das übereinstimmende Resultat ergeben, dass das Chinin auf die Malariaparasiten genau in derselben Weise wirkt, wie es nach den Untersuchungen von Binz aus dem Jahre 1867, auf Infusorien wirkt. Es tritt infolge anfänglicher Reizung vermehrte Beweglichkeit (Baccelli, Mannaberg), dann Aufblähung, event. Zerreissung der Parasiten ein (Mannaberg); auch begegnet man oft einer kugeligen Schrumpfung (Golgi). Im Strukturbild ist Nekrose der Parasiten durch Mannaberg und Romanowsky nachgewiesen worden.

Die neuerlichen Untersuchungen Rosins mit direkter Einwirkung von verdünnter Methylenblaulösung und Chininlösung auf das mikro-

skopische Präparat, die eine höhere Giftigkeit des Methylenblau als des Chinin ergeben sollten, haben keinen Wert, da es erwiesen ist, dass bei direkter Einwirkung die verschiedensten Flüssigkeiten die Parasiten töten; übrigens hat Ref. die Versuche wiederholt (ist bisher nicht publiziert worden), und gefunden, dass Rosin seine Befunde falsch gedeutet hat, und zwar hat Referent gefunden, dass bei Zusatz von Chininlösung (1 : 5000) die Parasiten häufig sofort platzen und zerreissen, oder mindestens intensive Pigmentbewegung (beginnende Degeneration) zeigen, während bei Zusatz von Methylenblau (1 : 20,000) die Parasiten bloss kugelig und unbeweglich werden, dabei ist es aber noch fraglich, ob sie abgetötet sind.

f) Was die Züchtung der Malariaparasiten betrifft, so sind nach dieser Richtung viele erfolglose Versuche angestellt worden, deren Aufzählung wohl unnötig ist. Mit Rücksicht auf den Cellularparasitismus dieser Lebewesen ist die Möglichkeit ihrer Züchtung auf leblosen Nährböden auch nahezu als ausgeschlossen zu betrachten. Umso mehr sind die beteiligten Kreise überrascht worden durch die leider sehr enigmatische Mitteilung Caspar O. Millers, dass ihm das angestrebte Ziel gelungen sei; Miller gibt an, dass er »Plasmodien« in sehr verdünnten Nährlösungen, allerdings stets mit Bakterien vermengt, gezüchtet habe. Sein Versprechen, der vorläufigen Mitteilung bald eine ausführliche Darstellung folgen zu lassen, hat er bisher nicht eingelöst, und es ist zu befürchten, dass wir um eine Enttäuschung reicher geworden sind.

Die Parasiten durch 48 Stunden lebend zu erhalten, ist Rosenbach mittels Blutegel gelungen; Sakharoff brachte die mit Malariablut angesaugten Blutegel auf Eis, und sah die Parasiten nach 7 Tagen noch amöboid beweglich, ja, es gelang ihm, das am 4. Tage aus dem Blutegel gepresste Blut mit positivem Resultat auf sich zu verimpfen. Bei diesen Versuchen zeigte sich, dass bloss die kleinen amöboiden (perniciösen) Parasiten im Blutegelleib überleben, während Tertianparasiten bald zerfallen, die Halbmonde sich rasch in flagellierte Sphären verwandeln und zu Grunde gehen.

Die Züchtung der Parasiten ist also bisher als ein nicht gelöstes Problem anzusehen. Hingegen liegt eine Reihe gelungener Übertragungen vom Menschen auf den Menschen vor.

Die ersten Experimente sind von Gerhardt zu einer Zeit, in welcher die Parasiten noch nicht allgemein bekannt waren, erfolgreich angestellt worden. Damit ist der Nachweis geliefert gewesen, dass die Ursache der Krankheit im Blute gelegen sein müsse. In neuerer Zeit sind diese Blutübertragungen (teils subkutan, teils intravenös) hauptsächlich zur Entscheidung der Fragen nach der Konstanz der Parasitenspezies und nach dem Causalnexus zwischen Parasitenart und Fiebertypus öfter wiederholt worden

und zwar von Gualdi und Antolisei, Antolisei und Angelini, Di Mattei, Calandruccio, Bein, Baccelli. Das Resultat dieser Versuche mit Ausnahme von zweien, die, wie Referent in seiner Monographie erörtert hat, nicht einwurfsfrei angestellt waren, ist, dass im Impfling stets dieselben Parasitenformen wieder gefunden werden, welche das Blut der Impfquellen dargeboten hat, und dass der gewonnene Fiebertypus analog dem Fiebertypus der Impfquelle ist.

Die Mattei[1]) verdanken wir die Kenntnis der hochinteressanten Thatsache, dass bei Impfung eines Malariakranken mit Blut, welches eine von der seinigen differente Parasitenspezies enthält, die letzteren Parasiten die ersteren zurückdrängen.

g) Die Existenz der Phagocytose bei Malaria ist durch Metschnikoff sichergestellt worden. Bignami konnte in seinen Arbeiten die Angaben Metschnikoffs von der phagocytären Thätigkeit der Makrophagen der Milz und des Knochenmarks bestätigen und auch noch in den Endothelien der Gehirngefässe parasitenfressende Zellen erkennen. Die Hauptherde der Phagocytose liegen jedoch in Milz und Knochenmark, in deren grossen Zellen Bignami nicht nur einzelne Parasiten, sondern auch Sporulationskörper eingeschlossen fand.

h) Der Nachweis der Parasiten in der Aussenwelt ist ebenso wenig gelungen wie die Züchtung. Die Annahme von Grassi und Calandruccio, dass es die Amoeba guttula sei, ist hypothetisch geblieben.

Damit ist auch die Infektionsweise auf parasitologischem Wege bisher nicht zu lösen gewesen.

## II. Blattern.

### Litteratur.

1. Buttersack, Über Vaccine. Vortrag aus der Gesellschaft der Charitéärzte. Sitzung vom 15. Dez. 1893. Deutsche med. Wochenschr. 1893, No. 51.
2. Dräer, Arth., Über den Vaccineorganismus Buttersacks. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk.. Bd. XVI, 1894, No. 14.
3. Ferroni, E. e Massari, G., Sulla pretesa scoperta del Guarnieri, riguardo la infezione vaccinica e variolosa. Rif. med. 1893.
4. Guarnieri, G., Ricerche sulla patogenesi ed etiologia dell' infezione vaccinica e variolosa Arch. per le scienze mediche, Bd. XVI, No. 22.
5. Landmann, Hygien. Rundschau 1894, No. 10.
6. van der Loef, A., Über Proteïden in dem animalischen Impfungsstoffe. Monatshefte f. prakt. Dermatologie, Bd. VI, 1887.
7. Derselbe, Über Proteïden oder Amöben bei Variola vera. Daselbst.

[1]) Die neuerlichen Untersuchungen dieses Autors sollen im nächstjährigen Bericht referiert werden.

8. Pfeiffer, L, Ein neuer Parasit des Pockenprozesses aus der Gattung Sporozoa. Monatshefte f. prakt. Dermatologie, Bd. VI, 1887, No. 10.
9. Derselbe, Über Parasiten im Bläscheninhalt von Varicella und Herpes Zoster etc. Daselbst.
10. Derselbe, Behandlung u. Prophylaxe der Blattern im Handbuch der speziellen Therapie innerer Krankheiten von Penzoldt u. Stintzing, Bd. I. Jena 1894, bei Fischer.

Von den zahlreichen Gebilden, welche im Laufe der Jahre als die Erreger der Blattern angesprochen worden sind, haben jene, die van der Loeff und Pfeiffer gleichzeitig beschrieben haben, und die von Guarnieri später eingehender gewürdigt worden sind, das meiste Interesse erweckt.

Die erste Mitteilung van der Loefs handelt von rhizopodenartig beweglichen Körpern, welche in der Kuh- und Kalblymphe zu sehen wären und zwar nur dann, wenn diese Lymphen »rein«, i. e. frei von bakteritischer Verunreinigung sind. Ähnliche, nur schlecht bewegliche »Amöben« sah dieser Autor später in Lymphe zweier Pockenkranken.

Auch Pfeiffer beschrieb frei bewegliche Körperchen in der Lymphe von Variola vera, dabei »Infektionen« von Retezellen durch dieselben Gebilde, welche hier einen hellen Fleck (»Kern«) zeigen. Pfeiffer rechnet seine Körperchen zu den Sporozoen, erwähnt auch die Art ihrer Vermehrung, ihren Einfluss auf die infizierten Zellen etc.

Guarnieri beobachtete dieselben Gebilde in den Retezellen sowohl in Variola- als Vaccinepusteln; sie stellen Körperchen von verschiedener Grösse dar, welche ausnahmslos im Plasma liegen, bald dem Kern angeschmiegt, bald fern von ihm; manchmal befinden sich ihrer 2—3 in einer Zelle, sie färben sich intensiv und gleichmässig mit Boraxkarmin, Hämatoxylin, Safranin, ohne eine Struktur erkennen zu lassen.

Die Körperchen der Vaccinepusteln lassen bei Sublimatfixation ein dunkleres Zentrum (»Kern«) erkennen.

Guarnieri verimpfte Vaccine auf die Kaninchencornea und fand die genannten Körperchen zu grossen Massen in den Hornhautepithelien, auch konnte er an abgestossenen Exemplaren, die er in Thränenflüssigkeit auf geheiztem Tisch beobachtete, langsame amöboide Bewegung wahrnehmen. Auch Körperchen mit zwei Kernen, oder solche im Begriffe der Zweiteilung, selbst einigemal mit Andeutung von Karyokinesis sind von ihm gesehen worden. Auch Vermehrung auf dem Wege von Sporoblasten und Gymnosporen werden auf Grund mancher Bilder vermutet. Guarnieri hält den Zelleinschluss wegen seiner Beweglichkeit, seines Kerns und seiner Teilungsfähigkeit für ein lebendes Wesen, dem er vorläufig den Namen Citoryctes variolae resp. vaccinae gibt.

Den bestechenden Auseinandersetzungen Guarnieris gegenüber stehen die Untersuchungen von Ferroni und Massari, die zwar die objektiven Befunde Guarnieris vollauf bestätigen, denselben jedoch eine ganz andere Deutung geben. Sie halten die fraglichen Körperchen für Kernderivate (eine Art Karyolyse), teilweise auch für in die Epithelzellen eingewanderte Leukocyten. Als wichtigstes Gegenargument führen sie an, dass es ihnen mittelst Osmiumräucherung, Krotonöl und Tusche gelang, an den Epithelien der lebenden Kaninchencornea genau dieselben Veränderungen hervorzurufen, über die Guarnieri berichtet hat; nur wären in diesen Fällen jene Veränderungen nicht so massenhaft und haufenweise angeordnet zu beobachten wie bei der Vaccineimpfung. Über amöboide Beweglichkeit ihrer Körperchen berichten Ferroni und Massari nichts, es ist daher noch nicht ausgeschlossen, dass Guarnieris Citoryctes dennoch etwas anderes darstellt, als die Gebilde von Ferroni und Massari. — Vollständige Widerlegung haben Buttersacks Befunde durch Landmann und Dräer erfahren, weshalb wir von ihrer Wiedergabe abstehen.

## III. Masern, Scharlach.

### Litteratur.

1. Doehle, Vorläufige Mitteilung über Blutbefunde bei Masern. Centralbl. f. allgem. Pathologie u. path. Anatomie, Bd. III, 1892.
2. Derselbe, Zur Ätiologie von Masern, Pocken, Scharlach, Syphilis. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XII, 1892.

Im Blute mehrerer Masernkranken sah Doehle während des Eruptionsstadiums oder bald nachher eigentümliche, bis dahin nicht beschriebene Gebilde, welche der Autor für Protozoen hält. Die fraglichen Körperchen liegen zur Zeit des Ausbruchs des Exanthems meistens innerhalb der roten Blutkörperchen, in denen sie geringe Bewegungen ausführen; sie sind rundlich, besitzen einen Durchmesser von 0,5—1 $\mu$ und lassen einen hellen Hof und ein dunkles Zentrum erkennen. Bei Abkühlung des Präparates hören die Bewegungen auf, bei Warmhaltung sollen dieselben bis 2 Tage nach der Blutentnahme andauern.

Nach der Eruption fand der Verfasser zumeist frei schwimmende, grössere, mehr ovale Gebilde, welche 2, 3 oder 4 »Kerne« besitzen.

Mit Loefflers Methode sind an diesen Körpern Geisselfäden nachweisbar. Bei Färbung nach Flemming (Centrosomenfärbung) mit Orange und Gentianaviolett bleibt der Hof ungefärbt, während sich der Kern violett färbt.

Die Gebilde sind auch an ungefärbten Trockenpräparaten zu erkennen, die nach Osmiumfixation in Glycerin eingebettet wurden.

Die Beweglichkeit der Körperchen, ihr Vorkommen in roten Blutkörperchen, endlich ihre Struktur, veranlassen den Autor zur Annahme, dass es Protozoen seien, welche dem Masernprozess eigentümlich wären und daher zu demselben in ätiologischer Beziehung stünden.

In seiner zweiten Mitteilung ergänzt Doehle seine Angaben über den Blutbefund bei Masernkranken noch dahin, dass auch Kapseln mit 6—8 scharf umschriebenen Körpern vorkämen.

Er berichtet ferner über sehr ähnliche Befunde im Blute und Pustelinhalt von Pocken, im Blute von Scharlach und im Safte syphilitischer Gewebe.

Im Blute von Pockenkranken fand Doehle:

a) 0,5—1 $\mu$ grosse Kapseln entweder von gleichmässig milchglasähnlichem Aussehen oder mit schmalem mattem Saum und einem stark lichtbrechenden fetttröpfchenähnlichen Kern; diese Kugeln befinden sich in lebhaft laufender und fortschreitender Bewegung und lassen manchmal einen Geisselfaden erkennen, welcher ihren Durchmesser um das vierfache übertrifft.

b) 2,5 $\mu$ grosse Gebilde aus dunklem, häufig gekörntem Protoplasma, zuweilen mit einer hellen Randzone. Sie führen Kontraktionen aus, ohne den Ort zu wechseln. In ihrem Innern enthalten sie manchmal eine Anzahl glänzender Körner.

c) Stäbchenförmige Protoplasmakörper mit kleiner Geissel in lebhaftester Bewegung. All diese Gebilde sind sowohl zur Zeit der Eruption, als einige Tage nachher im Blute anwesend.

Im Pustelinhalt fand Doehle, so lange das Serum klar war, eine grosse Anzahl beweglicher Körperchen von kugelförmiger Gestalt, teils mattweiss, teils 1—2 glänzende Kerne enthaltend, oder mit schwingenden Geisselfäden versehen; ferner doppelt so grosse runde, ruhende Körper; endlich spärliche Protoplasmakörper von 2—2,5 $\mu$ Grösse, dunkel, mit hellem Saum in steter Bewegung und Gestaltveränderung begriffen.

Im Inhalte älterer Pusteln fanden sich letztere Gebilde in grösserer, die geisselführenden hingegen in geringerer Zahl. In einem noch späteren Stadium sind all diese Gebilde spärlich und man trifft nur eine grosse Anzahl von ruhenden glänzenden, manchmal einen geringen Protoplasmarest tragenden Körnchen.

Die beweglichen Gebilde färben sich mit Anilinsafraninlösung, oder mit einer Lösung von Methylenblau in saurem schwefelsaurem Kali. In Schnitten liegen sie hauptsächlich in den Gefässen und im nekrotischen Gewebe. In Vaccine und Kälberlymphe fand Doehle analoge Gebilde.

Auch die Züchtung wäre »der Form nach« gelungen.

Nahezu identische Dinge fanden sich im Blute von Scharlach vor; auch hier gelang angeblich die Züchtung.

Von Syphilis wurde das Sekret vier frischer primärer Geschwüre und der ausgepresste Saft mehrerer Lungen- und Lebergummen ebenso wie Pemphigusblaseninhalt mit demselben positiven Ergebnis untersucht.

Ein Urteil über Doehles Befunde abzugeben ist Referent, der diese Untersuchungen nicht wiederholt hat, gegenwärtig nicht in der Lage. Einigermassen entmutigend wirkt jedoch der Umstand, dass der Verfasser selbst seither keine näheren Mitteilungen über seine Befunde gegeben hat, und dass bisher auch von anderer Seite keine Bestätigung vorliegt. Allerdings hat auch L. Pfeiffer im Blute von Blatternkranken und Vaccinierten geisselführende »Amöben« beschrieben, die aber nicht endoglobulär sondern stets frei sein sollen; nach diesem Autor gibt es hier auch von Amöben »umflossene« rote Blutkörperchen. Ob diese Gebilde identisch sind mit jenen von Doehle beschriebenen, das muss dahingestellt bleiben.

Mit grosser Vorsicht sind für alle Fälle die gelungenen Züchtungen zu betrachten, ferner das Auffinden beweglicher Protozoen im Safte von Leichenteilen. Von den Malariaparasiten wissen wir, dass sie sehr bald nach Eintritt des Todes gleichfalls absterben; ein Analogieschluss ist zwar nicht statthaft, die genannte Thatsache fordert aber unseren Zweifel an der Richtigkeit der Deutung der Doehle'schen Körperchen heraus.

---

2.

# Tierische Parasiten als Krankheitserreger bei Tieren.

Von

**Stefan von Rátz**, Budapest.

---

## Litteratur.

1. Augstein, O., Strongylus filaria. Archiv f. Naturgeschichte (60. Jahrgang), Bd. I, Heft 3.
2. Askanazy, M., Zur Lehre von der Trichinosis. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XV, No. 7.
3. Babes, V., Sur l'hémoglobinurie bacterienne du boeuf. Comptes rendus de l'Academie de sciences de Paris 1888, October; Virchows Archiv 1889, Januar; Annales de l'Institut de bacteriologie. Bukarest 1888/89. Internat. med. Congress. Berlin 1890.
4. Babes, V., L'étiologie d'une enzootie de mouton, d'enommé Carceag en Roumanie. Compt. rend. de l'Academie de sciences de Paris 1892, Avût.
5. Bach, E., Acarusausschlag bei der Ziege. Schweizer Archiv f. Thierheilk., Bd. XXXVI, Heft 1.
6. Blanchard, R., Sur le Taenia Brandti Cholodkowsky. Compt. rend. de la Société de Biologie 1894, No. 16.
7. Braun, M., Über ein für den Menschen neues Distomum aus der Leber. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XV, No. 16.
8. Cholodkowsky, N., Über eine neue Species von Taenia. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XV, No. 15.
9. Danielewsky, W., Über die Hämatozoen bei Thieren, welche anolog den Malaria-Hämatozoen beim Menschen sind. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XV, No. 13—14.
10. Deupser, C., Experimentelle Untersuchungen über die Lebensgeschichte der Filaria papillosa. Inaug.-Diss. Breslau 1894.
11. Diamare, V., Il Genere Dipylidium Lt. Memoria estratta da Vol. VI, Serie 2a, No. 7, degli Atti della R. Academia delle Scienze fis. e mat. di Napoli.
12. Dlugay, Trichinosis beim Hunde. Berliner thierärztl. Wochenschr. 1894, No. 21.
13. Eggmann, Reflexepilepsie durch Taenia denticulata beim Rind. Schweizer Archiv f. Thierheilk., 36. Jahrgang, Heft 1.

14. Ellinger, Eine seuchenhafte Taeniasis bei Gänsen. Berliner thierärztl. Wochenschr., 1894, No. 38.
15. Fadyean, Some Observations regarding the Coccidium Oviforme. The Journal of comp. pathol., Vol. VII, Part 2.
16. Francke, G., Ein Beitrag zur Kasuistik des Aneurysma verminosum beim Pferde. Berliner thierärztl. Wochenschr. 1894, No. 43.
17. Frankenburg, Tödliche Erkrankung durch Gastrophilus equi beim Fohlen. Mitteilungen f. Thierärzte 1894, Heft 2.
18. Geisse, A., Zur Frage der Trichinenwanderung. Aus dem pathologischen Institut zu Kiel. Inaug.-Diss. Kiel 1894.
19. Guillebeau, A., Über das Vorkommen von Coccidium oviforme bei der roten Ruhr des Rindes. Mitteilungen der naturforschenden Gesellschaft in Bern 1893, S. 8. — Schweizer Archiv f. Thierheilk., 36. Jahrgang, Heft 4.
20. Goltz, Über Schwarzfärbung des Rostellum und Fehlen des Hakenkranzes bei Cysticercus cellulosae. Zeitschr. f. Fleich- u. Milchhygiene 1894, Heft 4.
21. Gotteswinter, Coenurus cerebralis beim Pferde. Wochenschr. f. Thierheilk. u. Viehzucht 1894, S. 378.
22. Jaquot, Un pigeonnier décimé par l'Heterakis maculosa. Recueil med. vet., Fevr. 1894.
23. Krogius et von Hellens, Sur les hématozoaires de l'hémoglobinurie du boeuf. Arch. de méd. exper. et d'anat. path. 1894, No. 3.
24. Labbé, A., Recherches zoologiques et biologiques sur les parasites endoglobulaires du sang des Vertébrés. Arch. de Zoologie exper. et gen., T. II, 1894, Ser. 3.
25. v. Linstow, O., Cheiracanthus hispidus Fedt. Archiv f. Naturgeschichte, 59. Jahrgang, S. 201.
26. de Magalhaes, P. S., Über einen Strongylus in der Niere des Schweines (Sclerostomum pinguicola Verr.-Stephanurus dentatus Dies.) Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XVI, No. 7.
27. Morot, Ch., Echinococcose viscérale chez un cheval et trois anes. Recueil de méd. vét. 1894, No. 10.
28. Munkel, Östruslarven beim Pferde. Archiv. f. wissenschaftl. und prakt. Thierheilk., Bd. XIX.
29. Mueller, A., Helminthologische Beobachtungen an bekannten u. unbekannten Entozoen. Archiv f. Naturgeschichte, 60. Jahrgang, Bd. I, Heft 2.
30. Neumann, L. G., Sur le genre Gongylonema Molin. Extrait de memoires de la Société Zoologiques de France, T. VII, p. 463.
31. Olt, Zur Ätiologie der kalkig-fibrösen Knötchen in der Lunge und Leber des Pferdes. Zeitschr. f. Fleisch- und Milchhygiene 1894, S. 9.
32. Oppenheim, Über das Vorkommen von Distomum hepaticum in der Lunge des Rindes. Thierärztl. Centralbl. 1894, No. 16.
33. Pilavios, Pseudotuberculose provoqué par la présence du Distome hepatique dans la foie et dans la poumon chez un boeuf. Recueil de méd. vét. 1894, No. 13.
34. Perroncito, E., et Basso, G., Experiénces sur la resistence vitale des larves d'Oestre. Recueil de méd. vét. 1894, No. 21.
35. Railliet, Origine des larves d'oestre que l'on trouve parfois dans l'estomac du chien. Compt. rend. de la Soc. Biologie 1894, No. 21.
36. Railliet, Sur la présence de l'Hypoderma lineata (de Villers) en France. Recueil de méd. vét. 1894, No. 10.
37. Sakharoff, Recherches, sur les haematozoaires des oiseaux. Annales de l'Institut Pasteur 1893, S. 801.

38. Schneider, G. Dermatitis verminosa beim Hunde. Österr. Monatsschr. f. Thierheilk. 1894, No. 8.
39. Smith, Th., Investigations into the nature of Texas Fever. Washington 1893. Medical News 1889, Dec. 4.
40. Smith, Th. and Kilborne, J. L., Investigations into the nature causation and prevention of Texas or Southern Cattle Fever. Washington 1893. Bulletin, No. 1, Bureau of Animals Industry, U. S., Departement of Agriculture.
41. Starcovici, Bemerkungen über den durch Babes entdeckten Blutparasiten und die durch denselben hervorgebrachten Krankheiten, die seuchenhafte Hämoglobinurie des Rindes (Babes), das Texasfieber (Th. Smith) und der Carceag der Schafe (Babes). Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XIV, No. 1.
42. Stiles, Ch. W, Notes on Parasites. 27, Experimentel Trichinosis in Sermophilus 13-lineatus. The Veterinary Magazine 1894, No. 11.
43. Stiles, Ch. W., Notes on Parasites. 26, Distoma (Mesogonismus) Westermann. Discovery of a Parasite of man, new to the United Staates. The Johns Hopkins Hospital Bulletin 1894, No. 40.
44. Stiles, Ch. W., Notes sur les parasites. 31, Une phase précoce des Tenias du Lapin. Bullet. de la Soc. Zool. de France 1894, S. 163.
45. Stiles, Ch. W. and Hassal, A., A revision of the adulte Cestodes of cattle, sheep, and allied animals. U, S. Departement of Agriculture. Bureau of Animals Industry. Bulletin, No. 4.
46. Stilles, Ch. W. and Hassal, A., Notes on Parasites. 29: A new species of intestinal fluke (Distoma tricolor) in the Cotton tail Rabbit (Lepus sylvaticus) and in the Northern Hare (L. americanus). The Veterinary Magazine 1894, p. 729.
47. Stiles, Ch. W. and Hassal, A., Notes on Parasites. 21: A new species of fluke (Distoma [Dicrocoelium] complexum) found in cats in the United Staates, with bibliographie and diagnoses of allied form. The Veterinary Magazine 1894, p. 413.
48. Ward, H. B., Über das Vorkommen von Distoma Westermanni in den Vereinigten Staaten. Centralbl. f. Bakteriologie u. Parasitenk., Bd. XV, No. 10—11.
49. Winter, Lungenwurmkrankheit. Archiv f. wissenschaftl. u. prakt. Thierheilk.

## Protozoen.

Die neuesten Untersuchungen beweisen, dass die parasitischen Protozoen als Krankheitsursachen bei den Tieren eine weit grössere Bedeutung haben, als dies bis jetzt im allgemeinen angenommen wurde. Vielfach sind die Beziehungen noch unsicher, indem ihre schädlichen Wirkungen noch nicht gründlich erforscht sind, wie dies besonders bei den Karzinomparasiten, Sarkomsporozoen etc. der Fall ist. Andererseits liegen aber viele Beobachtungen und experimentelle Forschungen vor, welche dafür sprechen, dass die Protozoen nicht nur einzelne, sondern auch seuchenartige Krankheiten verursachen können.

Über die Kokkidien ist es schon seit längerer Zeit bekannt, dass sie nicht nur schwere Störungen im tierischen Organismus stiften, sondern manchmal auch tödliche Läsionen erzeugen. Die neueren Beobachtungen bekräftigen diese Erfahrungen, indem Fadyean (15) eine mörderische

Epidemie bei Fasanen beobachtete, welche durch Darmkokkidien verursacht war. Die gefundenen Parasiten sollen dem Coccidium perforans sehr ähnlich gewesen sein, die Identität ist aber nicht sicher festgestellt worden, und da es durch Railliet und Lucet bekannt ist, dass Coccidium tenellum sich ähnlich entwickelt wie die Darmkokkidien der Kaninchen, scheint es uns wahrscheinlicher zu sein, dass die Krankheit durch jene verursacht wurde.

Zschokke und Hess erklären für die wahrscheinliche Ursache der roten Ruhr des Rindes Kokkidien, welche einen ähnlichen Entwickelungsgang durchmachen sollen, wie Coccidium perforans. Am häufigsten erkranken an dieser Krankheit junge, vom Saugen entwöhnte Kälber einige Wochen nach dem Besuche der Weide. Die pathologischen Veränderungen bestehen darin, dass die infizierten Darmepithelzellen abgestossen werden, die Schleimhaut entblösst und eiterig infiltriert wird. Guillebeau (19) hat auf Grund der Vorgänge bei der Sporenbildung den Beweis zu erbringen gesucht, dass diese Zellschmarotzer zu der Art Coccidium oviforme gehören. Kokkidien wurden in dem Darm von Kälbern zuerst von Zürn gefunden, jedoch scheint diese Art von C. oviforme verschieden zu sein, wie dies schon von Rivolta betont wurde. Railliet betrachtet sie auch als eine neue Spezies (C. Zürni), und in Guillebeau's Mitteilung scheint uns auch nicht ganz bewiesen zu sein, dass die rote Ruhr wirklich durch C. oviforme verursacht wird. Es wäre jedenfalls wünschenswert gewesen, Fütterungen auch an Kaninchen vorzunehmen.

Interessant ist es aber, dass nebst der Vermehrung durch Sporen, im Laboratorium, bei einer Temperatur von 39° und Gegenwart von viel Eiweiss, eine zweite Fortpflanzungsart von Guillebeau nachgewiesen wurde, welche in einer Teilung besteht. Es entstanden unter diesen Verhältnissen zahlreiche kleine, 3—7 $\mu$ breite homogene Kügelchen, wie solche auch bei einigen Rindern im Kote anzutreffen waren.

Mit sporenhaltigem Materiale gelang die Infektion bei drei Rindern. Die experimentelle Enteritis trat 20 Tage nach der Fütterung ein, dauerte aber nur kurze Zeit, war milde und im Darminhalt konnte man nur eine kleine Zahl von Kokkidien nachweisen.

Eine besondere Beachtung verdienen diejenigen Mitteilungen, welche über die Hämosporidien und über die durch Blutzellenparasiten verursachten Krankheiten veröffentlicht wurden. Abgesehen von jenen Arbeiten, die sich mit den Hämosporidien der Frösche und Reptilien beschäftigen, wollen wir hier nur die Aufsätze über die Blutzellenparasiten der Vögel und der Haustiere berücksichtigen.

Die Hämatozoen der Vögel und des Menschen zeigen nach Danilewsky (9) grosse Ähnlichkeiten, welche nicht nur in der Gestalt, sondern auch in der Struktur bestehen, was so zu deuten wäre, dass diese Zellparasiten zu einem und denselben Genus, vielleicht auch Spezies gehören. Dies ist umsomehr wahrscheinlich, da es ihm gelungen ist, zu beweisen, dass bei Vögeln ein wirkliches intermittierendes Malariafieber vorkommt, welches durch die in den roten Blutkörperchen schmarotzenden Hämatoparasiten hervorgerufen wird.

Weitere interessante Beobachtungen machte Sakharoff (37). Er fand in fixierten und mit Eosin oder Methylenblau gefärbten Präparaten, dass sich der Kern des in ein rotes Blutkörperchen eingeschlossenen Parasiten in isolierte Fäden teilt, welche aus den Blutkörperchen austreten. Die Fäden sind gekrümmt, an den Enden angeschwollen. Zugleich beobachtete Sakharoff eine andere Form des Parasiten (Pseudovermiculus), welche sich bewegte und ebenfalls in einem intracellulären und freien Stadium vorkommt. Auch in den weissen Blutkörperchen sollen Parasiten vorkommen, Leukocytozoen genannt. Die Kerne der infizierten Leukocyten werden verschoben, abgeplattet und umgeben bandförmig den Parasiten. Geisselbildung scheint bei diesen Formen selten vorzukommen. Der Rand des Kernes war benagt, die Leukocytozoen scheinen also Karyophagen zu sein. Bei einer dritten Form kommen kleine, ovale oder spindelförmige Körper vor, welche augenscheinlich Sporen darstellen und frei, oder am Rande von degenerierten Kernen zu finden sind. Dieser Parasit zerstört das Protoplasma und infolgedessen findet man eine Menge freier Leukocytenkerne im Blute.

Nach den ausführlichen Untersuchungen Labbés (24) über die endoglobulären Blutparasiten der Vögel kann man zwei Gattungen unterscheiden: Halteridium (Laverania) und Proteosoma (Hämamöba). Die jüngsten Entwickelungsstadien der Halteridien erscheinen als kleine, helle und stark lichtbrechende Flecke in den Blutkörperchen, welche später wachsen und seitlich vom Kerne liegen. Ihre Enden sind etwas gekrümmt, meistens aufgetrieben und mit Pigmentkörnchen versehen. Durch Färbung kann man einen Kern nachweisen, welcher bläschenförmig ist und einen grossen Nucleolus einschliesst. Später nehmen diese Körperchen eine hantelförmige Gestalt an, der Kern teilt sich und rückt den Enden näher. Die verdickten Enden sind nach Labbés Ansicht Sporen, in welchen die Kerne sich weiter teilen und so entstehen zwei Gruppen von Sporozoiten, welche sich trennen und ins Blutserum gelangen. Mit geisselartigen Fortsätzen versehene Gestalten kommen auch vor. Der Entwickelungsgang dieses Parasites, welcher Halteridium Danilewskyi genannt wird, dauert ungefähr 7—8 Tage.

Die jüngsten Formen der Proteosoma sind sehr ähnlich den Halteridien, die älteren sind nieren- oder birnförmig und besitzen einen bläschenförmigen Kern. Später runden sich die Enden ab und zerfallen in viele Sporozoiten, welche eine rosettenförmige Anordnung annehmen und manchmal das ganze Blutkörperchen ausfüllen. Die infizierten Blutkörperchen verlieren ihren Farbstoff und sind oft difformiert. Labbé benennt diesen Parasiten als Proteosoma Grassii. Ausser diesen soll noch eine dritte Art vorkommen, welche Drepanidium avium genannt wird, jedoch gründlich noch nicht untersucht wurde.

Aus praktischen Gründen haben diejenigen Untersuchungen eine weit wichtigere Frage in klares Licht gestellt, welche bewiesen haben, dass auch in den Säugetieren Blutzellenparasiten vorkommen. Die diesbezüglichen ersten Entdeckungen stammen zwar aus den früheren Jahren, jedoch scheint es notwendig, sie kurz zu erwähnen.

In den niedrigen, sumpfigen Gegenden Rumäniens ist die Hämoglobinurie des Rindes epidemisch, welche früher mit der Rinderpest identifiziert wurde. Die Krankheit befällt besonders die Ochsen und Stiere, Kühe erkranken seltener und gesunden wieder; die Kälber bleiben ganz verschont. Die Ansteckung geschieht gewöhnlich nicht auf den Weiden, sondern im Hofe. Die Inkubation beträgt etwa 14 Tage und die Krankheit tritt gewöhnlich im Spätfrühling auf und besteht bis zum Frühherbste. In einer Ortschaft dauert die Epidemie kaum länger als 14 Tage. Zuerst sind Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Gangbeschwerden und Fieber (40—41,5° C.) zu beobachten, letzteres hält etwa 5 Tage an. Hierauf tritt ein Nachlass auf, welcher in Genesung übergeht, oder es entsteht ein neuer schwerer Anfall. Zugleich ist der Puls und die Atmung frequent, der rötliche Urin enthält Albumen, oft Hämoglobin. Die Sterblichkeit beträgt etwa 50%.

Die pathologischen Veränderungen bestehen in sulzigen, hämorrhagischen Infiltrationen. Das Blut ist blass, lackfarbig, im Pharynx und Larynx ist Hyperämie, an den serösen Häuten Ecchymosen. Die Leber und Milz vergrössert, blass. Im Pylorusteil und Duodenum Ecchymosen oder kleine Geschwüre. Die Darmschleimhäute sind geschwellt, von Blutungen durchsetzt. In dem Dickdarm waren oft von Pentastomen erzeugte Geschwürchen. Die Nieren gross, dunkelrot, brüchig, in dem Harnkanälchen desquamative und fibrinöse gelbe Massen, die Epithelien plattgedrückt und parenchymatös entartet.

Im Blute, besonders der Nieren, (etwa in 90% der Blutkörperchen), dann in der Milz und im Ödeme fand Babes (3) mit einer blassen Kapsel versehene diplokokkenartige Gebilde, welche sich wie Bakterien färben. Diese Zellenparasiten sind meistens rund oder lanzenförmig, etwa

1 μ im Durchmesser, blass und unbeweglich. Zwischen den zwei Individuen besteht oft eine feine Verbindungslinie und jedes ist oft in Teilung begriffen. Die chromatische Substanz sammelt sich an den Polen oder in der Mitte des Körperchens. Aus der Teilung entstehen zwei parallel gestellte längliche, etwas gebogene Stäbchen, mit je zwei polaren und einem zentralen chromatischen Körperchen. Zu Anfang des Anfalles sind die Parasiten im kreisenden Blute häufiger und grösser, — oval, stäbchen- oder birnförmig.

Durch intravenöse Verimpfung des Blutes oder der Organflüssigkeit wurde in mehreren Reihen von Versuchen nach 12—14 tägiger Inkubation die typische Krankheit erzeugt und in den Blutkörperchen waren die Parasiten zu finden. Manchmal verursachte die intravenöse Injektion auch bei Kaninchen eine ähnliche Erkrankung, andere Versuchstiere erwiesen sich dagegen immun.

Kulturversuche schlugen in der grossen Mehrzahl fehl, einigemal schienen jedoch auf hämoglobinhaltigem Blutserum die Parasiten sich zu vermehren und in einem Falle konnte durch Injektion solcher Kultur die Krankheit beim Rinde und Kaninchen erzeugt werden.

Babes deutete zuerst die betreffenden Parasiten für Bakterien (Haematococcus), in einem späteren Aufsatz sind sie jedoch als zwischen Bakterien und Protozoen stehende Organismen vorgestellt.

Ein Jahr später hatte Smith (39, 40) bei dem Texasfieber, welches grosse Ähnlichkeit mit der Hämoglobinurie des Rindes aufweist, einen ähnlichen Parasiten gefunden.

Das Texasfieber ist auch eine infektiöse Krankheit des Rindes, welche in den südlichen Teilen der Vereinigten Staaten enzootisch vorkommt, wogegen in den nördlichen Gegenden die Krankheit nicht auf längere Zeit Fuss zu fassen vermag. Die einheimischen Rinder sind immun, können jedoch die Seuche verschleppen, indem sie mit kranken Rindern auf den Weiden zusammenstehen. Besonders scheinen die von Norden importierten Rinder empfänglich zu sein.

Die Seuche erscheint im Sommer und Frühherbst und die Inkubationszeit beläuft sich höchstens auf 8 Tage. Ochsen, Stiere und Kühe werden gleichmäfsig befallen, bei Kälbern ist die Erkrankung seltener.

Die klinischen Merkmale der Krankheit sind die eines schweren Fiebers (40,5—42° C.). Zwei wichtige Erscheinungen sind die rasch und immer sich einstellende Anämie und das Blutharnen. Die Abnahme der roten Blutkörperchen ist sehr bedeutend. Genesung erfolgt in einer Woche. Auf das akute Stadium folgt öfters ein mehr chronisches (Rückfall), welches durch eine mehrwöchentliche Pause von dem akuten Texasfieber getrennt ist, und in Abmagerung, abendlicher Temperatursteigerung und Hämo-

globinurie besteht. Der Tod tritt in verschiedenen Stadien der Krankheit ein, gewöhnlich am 5.—7. Krankheitstage. Die Mortalität ist besonders in den heissesten Jahreszeiten hoch und beträgf oft 90 %.

Bei den Sektionen findet man die Milz um das zwei- bis vierfache vergrössert, schwärzlich, oft diffluent. Die Leber ist vergrössert, blass oder hyperämisch, manchmal ikterisch; in den Läppchen mit zentraler Nekrose. Im Verdauungstraktus blutige Erosionen, Injektion, grauweisse Auflagerungen. Um die Nierenkapsel ödematöse Infiltration. Im akuten Stadium sind die Nieren hyperämisch, die Epithelien enthalten viel Pigment. Später, wenn die Hämoglobinurie vorüber ist, sind die Nieren blass, schlaff, teilweise in Fettentartung. Der Urin enthält in den meisten Fällen eine grosse Quantität Blutfarbstoff.

Untersucht man frisch das Blut eines fiebernden Rindes, so sieht man rote Blutkörperchen, die eine blasse Protoplasmamasse enthalten, welche vielleicht gerade in amöboider Bewegung ist. Das Blutkörperchen sieht oft dunkler, die Oberfläche runzlich, der Saum wie zernagt aus. Besonders im Blute der Nieren, des Herzfleisches, der Leber und der Milz finden sich die Parasiten, welche als paarige, runde, birnförmige, manchmal spindelige Körperchen vorkommen, 2,5—4 $\mu$ lang und 1,5—2 $\mu$ breit sind. Im Inneren derselben findet sich eine Vakuole. Nach dem Tode des Wirtes nehmen sie eine rundliche Gestalt an und die birnförmigen Körper sind nur ganz ausnahmsweise anzutreffen. Im chronischen Stadium der Krankheit erscheinen rundliche, kokkenähnliche Gebilde von etwa 0,5 $\mu$ Durchmesser. Die Zahl der infizierten Blutkörperchen ist selten höher als 1—2, in manchen Fällen 5 oder 10 %. Im Kapillargebilde, in der Leber und in den Herzmuskeln findet man jedoch 30—50 %.

Smith hat schon im Jahre 1889 die Texasfieberparasiten als unzweifelhafte Protozoen erkannt.

Auf den Rindern der enzootischen Gebiete lebt parasitisch eine Zecke, welche von Cooper Curtice als Boophilus bovis beschrieben wurde. Kilborne erfuhr im Jahre 1889, dass, wenn die Zecken von dem südlichen Vieh abgelöst werden, so dass keine auf den Boden fallen, die Seuche nicht ausbricht. Seit der Zeit wurden viele Versuche angestellt und es stellte sich heraus, dass das Texasfieber durch junge Zecken hervorgerufen wird und in 10—15 Tagen nach ihrem Anhaften ausbricht. Es ist wahrscheinlich, dass die Zecken sich mit dem Blute der südlichen Rinder infizieren, wie aber die Parasiten auf die junge Generation übertragen werden, ist noch nicht bestimmt ermittelt.

Babes (4) hatte im Jahre 1892 bei einer verheerenden Epizootie der Schafe (Carceag) wieder einen ähnlichen Parasiten entdeckt.

Die Krankheit verwüstet in gewissen Jahren bis $^1/_5$ der Schafherde und herrscht im Mai und Juni auf den sumpfigen Inseln der Donau. Hauptsächlich werden die von Norden stammenden Herden von der Krankheit ergriffen. Es werden aber nur erwachsene Schafe befallen und die Inkubation beträgt etwa 8 Tage. Die Krankheitssymptome bestehen in Schüttelfrost, Mattigkeit, Fieber (40—42 $^0$ C.), Anämie und Hämoglobinurie. Der Tod tritt in verschiedenen Stadien ein, gewöhnlich am 2.—3. Tage.

Bei den gestorbenen Tieren findet man Blutarmut, gelbsulzige Ödeme und Ekchymosen. Die Muskulatur ist blass und schlaff. Die Lungen zeigen lobuläre Infiltrationen. Die Schleimhäute sind geschwellt, injiziert und ekchymosiert. Die Milz vergrössert, hyperämisch. Leber und Nieren blass, parenchymatös entartet. Im Rectum ist die Schleimhaut hämorrhagisch, mit pulpösem, schmutzigbraunem Schorfe bedeckt. Die Harnblase enthält hämoglobinhaltigen Harn.

Ausserdem findet man Leukocytose und in den roten Blutkörperchen, besonders in der Milz und in den hämorrhagischen Ödeme, runde, unbewegliche, 0,5—0,6 $\mu$ grosse Kokken, in der Mitte mit einer feinen Teilungslinie versehen; durch Methylviolett und Methylenblau färben sich diese Zellparasiten gut und sind von einer blassen Zone umgeben. Selten trifft man zwei Kokken in einem Blutkörperchen und nur ausnahmsweise ausserhalb demselben.

Schafe mit 8—10 Gramm Blut in die Venen injiziert, bekommen etwa nach 8 Tagen eine ähnliche Krankheit, im zirkulierenden Blute findet man aber die endoglobulären Parasiten selten.

Starcovici (41) stellte die Resultate dieser Forschungen in einer vergleichenden Übersicht zusammen und gewann den Eindruck, dass die betreffenden Parasitenformen alle in eine Klasse, von ihm Babesia genannnt (B. bigeminum, bovis und ovis), gehören. Über die systematische Stellung dieser Parasiten äussert sich Starcovici sehr vorsichtig und schliesst sich der Ansicht von Babes an.

Nach den neuesten Beobachtungen herrscht auch in den niedrigen sumpfigen Gegenden Finnlands eine Enzootie, welche von Juni bis Ende August die meisten Erkrankungen verursacht. Die Krankheit befällt die Kühe ebenso wie die Ochsen und Kälber, bei den letzteren verläuft sie aber viel milder. Nach Krogius und v. Hellens (23) bestehen die klinischen Merkmale der Krankheit ebenfalls in Mattigkeit, Appetitlosigkeit und Fieber und bald gesellt sich zu diesen die Hämoglobinurie. Im Spektroskop zeigt der Urin die Methämoglobinlinien, er enthält aber rote Blutkörperchen oder andere Zellen nicht, jedoch Eiweiss. Die Hämoglobinurie hält nicht länger als zwei bis drei Tage an, es bleibt aber eine hochgradige Anämie zurück. Die Sterblichkeit beträgt 30—50 $^0/_0$.

Als pathologische Veränderungen der Krankheit sind die hämorrhagischen Ödeme und Ekchymosen zu erwähnen. Zugleich ist die Milz vergrössert, erweicht, beinahe flüssig, die Leber mürbe, ikterisch; die Nieren stellenweise mit Leukocyten infiltriert und die Mesenterialdrüsen geschwellt.

Krogius und v. Hellens haben im Blute ähnliche Parasiten gefunden, wie die von Smith als Ursache des Texasfiebers beschriebenen. Die roten Blutkörperchen enthalten 0,0015—0,0018 mm grosse, runde, ovale oder birnförmige blasse Körperchen, welche ihre Form bei Bewegungen verändern. Im kreisenden Blute ist die Zahl der infizierten Blutkörperchen nach der Schwere der Krankheit verschieden (7—30 %). Mit der Löffler'schen Methylenblaulösung färben sich diese Gebilde leicht. In den Kapillaren der Organe sind die infizierten Blutkörperchen viel mehr, in der Milz 75—80, in der Leber 30, in den Muskeln 25—30 %.

Es kann nicht bezweifelt werden, dass die besprochenen endoglobulären Parasiten auffallende Ähnlichkeit bekundigen, so dass Laveran für bewiesen erachtet, dass die Parasiten der finnländischen Hämoglobinurie und des Texasfiebers identisch sind; — wenn dies aber auch nicht der Fall wäre, so gehören doch alle zu einer und derselben Klasse. Ihre systematische Stellung scheint uns auch nur in einer Richtung unsicher zu sein, nämlich, ob man sie zu den Rhizopoden oder Sporozoen einreihen soll. Braun hat sie aus praktischen Gründen zu den Sporozoen gezählt, betont aber, dass sie eigentlich zwischen diesen zwei Klassen stehen. Dagegen kann man die Protozoennatur der Blutparasiten als bewiesen erachten, obzwar ihr Entwickelungsgang in allen Phasen noch nicht erforscht ist.

## Trematoden.

Verirrte Leberegel, welche durch das venöse Blut aus der Leber fortgeschwemmt werden, sind in der Lunge der Rinder zuerst von Gurlt getroffen worden. Nach den neueren Untersuchungen, besonders nach den Beobachtungen Morots, gehören diese Ereignisse nicht zu den Seltenheiten, da er diese in 4 % der untersuchten Rinder konstatieren konnte. Oppenheim (32) behauptet sogar, dass in den meisten Fällen, in welchen die Leber hochgradige, durch Distomen erzeugte Veränderungen aufweist, solche auch in der Lunge sich vorfinden. Die Leberegel sind in haselnuss- bis nussgrossen, derben, harten Herden zu treffen, welche beim Einschneiden knirschen und dunkelrote, flockige Flüssigkeit enthalten. Manchmal trifft man auch faustgrosse, grünlichgelb gefärbte Knoten, mit älteren Blutungen durchsetztem trockenen zerreibbaren oder schmierigen Inhalt. In diesem findet man die lebenden oder abgestorbenen Distomen, oder nur

grauschwarze Überreste. Die in der Lunge gefundenen Leberegel sind aber selten so entwickelt wie die in der Leber, meistens sind sie auffallend klein.

Pilavios (33) beschreibt auch einen ähnlichen Fall, welcher insofern interessant ist, da er im Anfange für Tuberkulose gehalten wurde. In der Lunge und Leber waren erbsen- bis haselnussgrosse tuberkelähnliche Knoten, Tuberkelbazillen konnte man jedoch nicht nachweisen, es wurden aber zahlreiche Eier von Distomum hepaticum in der Lunge und im Leberparenchym angetroffen. Dieser Fall wäre also so zu erklären, wie die von Rátz beschriebenen, wo die verstorbenen Distomen zerfallen und die Leberknoten verkalkt waren, nur die charakteristischen Distomeneier blieben unverändert.

In Sibirien hat Winogradoff in der Leber des Menschen einen Saugwurm (Distomum sibiricum) gefunden, welcher mit Distomum felinum grosse Ähnlichkeit besitzt, dieselbe geht soweit, dass Braun (7) die beiden Formen für identisch erklärt. Brauns Ansicht wird sehr wesentlich durch den Umstand gestützt, dass das D. sibiricum auch in der Leber der Katzen und Hunde beobachtet wurde. Nach diesen wichtigen Erfahrungen gewinnt D. felinum eine besondere Bedeutung, da es auch im Menschen vorkommt und eine Cirrhosis parasitaria hepatis verursacht.

Winogradoff hat ausserdem bei Menschen auch ein ganz bestacheltes Distomum gefunden, welches nach Brauns Meinung wahrscheinlich D. truncatum war und ebenfalls die Leber der Katze bewohnt.

Distomum Westermanni wurde bis jetzt nur in Ostasien gefunden, Ward (48) fand es jedoch auch in den Vereinigten Staaten und zwar in der Lunge einer Katze, welche 12 Exemplare beherbergte. Ein sorgfältiges Studium entdeckte beträchtliche Grössenunterschiede zwischen jener asiatischen Art und den von Ward gefundenen Distomen, die genaue Übereinstimmung der inneren Anatomie beweist jedoch die Gleichheit dieser Formen.

Die Quelle der Infektion konnte nicht bestimmt werden. Es ist nicht ausgeschlossen, dass die Katze von einem Chinesen nach Amerika gebracht worden war, — in diesem Falle fand die Invasion statt, ehe das Tier Ostasien verliess. Wenn dagegen die Infektion nicht dort zu stande gekommen ist, so muss sich ein sekundärer Wirt in den Vereinigten Staaten schon gefunden haben. Nach Ward könnten nur die Chinesen den Parasiten mitgebracht und verbreitet haben.

Stiles (43) untersuchte die von Ward gefundenen Saugwürmer und gestützt auf seine eigenen Untersuchungen, beschreibt er deren anatomische

Merkmale, wodurch unsere diesbezüglichen Kenntnisse in einigen Beziehungen vervollständigt sind.

Distomum Westermanni ist nach Stiles länglich oval, 8 bis 10 mm lang, 4 bis 6 mm breit, bräunlichrot. Die Hautschicht mit spitzigen Schuppen bedeckt. Die Genitalöffnung befindet sich hinter dem Bauchsaugnapf, die Bifurkation des Darmkanals liegt bedeutend voran. Die zwei Darmschenkel verlaufen unregelmäfsig, gegen das hintere Ende des Körpers. Cirrus und Cirrusbeutel fehlen; der Ductus ejaculatorius ist gerade, die Hoden verzweigt und liegen symmetrisch im hinteren Ende des Körpers. Das Ovarium ist seitwärts, etwas hinter dem Bauchsaugnapfe zu finden. Auf der gegenüberliegenden Seite befindet sich die Schalendrüse und der Uterus. Die Dotterstöcke sind stark entwickelt, liegen an den Seitenrändern, vom vorderen Körperende bis zum hinteren; die Dottergänge sind breit und ein Laurer'scher Kanal ist auch vorhanden. Die Eier 0,08—0,1 mm lang und 0,05 mm breit, gelb, mit dünner Schale. Die Miracidien bewimpert; Sporocyste und Cercarie unbekannt.

In dem Darmkanal der amerikanischen Hasenarten fanden Stiles und Hassal (46) einen Saugwurm, welcher Distoma tricolor genannt wird, da der elliptische Körper dreifarbig ist; die Uterinalportion gelb, die Gegend der Dotterstöcke weiss und die übrigen Körperstellen grau. Die Länge des Körpers beträgt 0,65—1,2 mm, die Breite ungefähr dessen Hälfte. Die zwei vorderen Drittel des Körpers sind mit kleinen Stacheln besetzt.

Ausserdem beschrieben Stiles und Hassal (47) aus der Leber der Katze eine neue Distomumart, welche Distomum complexum genannt wird. In einigen Beziehungen ist diese D. albidum ähnlich, jedoch bedeutend grösser (5—7 mm lang). Der vordere Teil des Körpers ist aber nicht so scharf abgesetzt von dem hintern, wie bei jenem und die Dotterstöcke beschränken sich nur auf die vordere Hälfte des Körpers, indem sie die Darmschenkel durchschneiden und sich in der Mittellinie des Körpers, den Uterus umgebend, treffen. Die Genitalöffnung ist vor dem Bauchsaugnapf; die Hoden sind 3—8lappig und befinden sich in der hinteren Hälfte des Körpers. Ovarium dreilappig; seitwärts von diesem ist das Receptaculum seminis. Die Schalendrüse wie bei der Distomum albidum. Die frischen Würmer sind grünlich.

## Tänien.

Über die Entwickelungsgeschichte der Cestoden liefert Stiles (44) eine interessante Beobachtung. In dem Darmkanal amerikanischer Hasenarten wurden kleine Cestoden gefunden, welche teils eigenartig bestachelt waren, indem die Saugnäpfe mit vielen (150—200) kleinen Hacken dicht

besetzt waren. Ausserdem konnte man ein zurückgezogenes Rostellum sehen, welches am Äquator mit einem Hakenkranz versehen war, wodurch der Kopf ähnlich denen der Davaeneaarten wurde. Den vorderen Teil des Kopfes und den Hals bedeckte bei manchen eine Membran, welche im Begriff war, abzufallen. Die kleinen Haken und die Membran sind nach Stiles nur temporäre Gebilde und verschwinden nach kurzer Zeit, indem der Kopf die charakteristische Form der Anoplecephalinae annimmt.

Eine bei Cysticercus cellulosae seltene Anomalie beschreibt Goltz (20). In einem ungarischen Schweine befanden sich Finnen, welche makroskopisch dem Cysticercus cellulosae gleich waren. Bei der näheren Besichtigung stellte sich jedoch heraus, dass das Rostellum, besonders am äusseren Rande, schwarz pigmentiert war und in den Kalkkörperchen befanden sich bei einigen Pigmentkörnchen. An dem pigmentierten Rostellum waren bei manchen Finnen rudimentäre Haken sichtbar, jedoch von irregulärer Anordnung und ungleicher Grösse. Eine ähnliche Beobachtung, betreffend den C. cellulosae, liegt bis jetzt nur von Leuckart vor. Unregelmäfsige Entwickelung des Hakenkranzes scheint dagegen öfters vorzukommen und von Lewin wurde ein Fall beschrieben, bei welchem nicht nur die Haken, sondern auch das Rostellum fehlte. Davaine führt an, dass bei älteren Finnen bisweilen ein Verlust der Haken eintreten kann, jedoch wurde dies einwandsfrei nicht bewiesen.

Bei einem Pferd und drei Eseln beobachtete Morot (27) Echinokokken in den Lungen. Einige der Blasen waren verkalkt und eine ganz mit Eiter gefüllt. In elf war die Cuticula noch erhalten, Scoleces wurden jedoch nur zweimal gefunden, die anderen scheinen Acephalocysten gewesen zu sein.

Kitt sprach die Vermutung aus, dass die sogenannten kalkig-fibrösen Knötchen der Pferdeleber auf verödete Echinokokken oder eine alte Könurusinvasion zurückzuführen sind. Olt (31) hat jetzt durch mikroskopische Untersuchungen bewiesen, dass in diesen Knötchen Reste von jungen Echinokokken sich vorfinden, welche an der parenchymatösen und cuticularen Schicht erkenntlich sind. Am meisten findet man diese Knötchen an blinden Enden solcher Stränge, die sich als thrombosierte Pfortaderäste zu erkennen geben. In erster Linie sollen also diese Knötchen durch embolische Invasion von Echinokokken verursacht sein.

Coenurus cerebralis wurde von Gotteswinter (21) beim Pferde gefunden. Ein elfjähriges Pferd, welches früher keine Untugenden zeigte, begann auf einmal bösartig und störrisch zu werden, Später erkrankte es plötzlich unter den Erscheinungen des Dummkollers und wurde getötet. In jeder Gehirnhemisphäre fand sich eine mit grauweisslicher Flüssigkeit gefüllte Könurusblase von dem Umfange eines Hühnereies.

Die Bandwürmer der Herbivoren sind in den meisten parasitologischen Arbeiten sehr lückenhaft beschrieben, infolgedessen war eine durchgreifende und gründliche Revision sehr erwünscht. Stiles und Hassal (45) haben diese mühsame Aufgabe durch gewissenhafte und gründliche Studien vortrefflich gelöst und in einem Spezialbulletin der Bureau of Animals Industry, U. S., die betreffenden Cestoden anatomisch und systematisch bearbeitet.

Durch die eingehenden histologischen Untersuchungen wurde es klar, dass bei manchen Monieziaarten Interproglottidendrüsen zu treffen sind, welche sich zwischen zwei aufeinander folgenden Proglottiden einschieben. Dies in Betracht genommen, wären diese Tänien in folgender Weise zu gruppieren:

1. Das von Blanchard begründete Genus Moniezia ist in drei Untergruppen zu teilen:
   a) Planissima-Gruppe, charakterisiert durch die lineare Anordnung der Interproglottidendrüsen mit M. planissima, M. Benedeni, M. Neumanni;
   b) Expansa-Gruppe, erkenntlich durch eine blindsackförmige Anordnung der Interproglottidendrüsen. Hierher gehören M. expansa, M. oblongiceps und M. trigonophora;
   c) Denticulata-Gruppe, enthält jene Formen, welche keine Interproglottidendrüsen besitzen. Zu dieser Gruppe werden M. denticulata und alba gezählt.
2. Diesings Genus Thysanosoma ist durch die Gestalt des Uterus und der Eihüllen charakterisiert, ausserdem ist noch zu bemerken, dass die Geschlechtsgänge unter den Längskanal verlaufen, wogegen diese bei Moniezia dorsalwärts gelagert sind.
3. Railliets neues Genus Stilesia ist für Tänia globipunctata zu behalten. Vorläufig wird auch Tänia centripunctata hier einverleibt. Spätere Untersuchungen werden deren systematische Stelle vielleicht gründlicher andeuten.
4. Die ungenügend bekannten Formen, wie Tänia nullicollis, T. Vogti, T. crucigera, T. capreoli und T. caprae können einstweilen definitiv nicht klassifiziert werden.

Die hier angeführten Bandwürmer sind alle genau beschrieben und in trefflichen Abbildungen vorgestellt.

Über die Entwickelung konnten die Verfasser jedoch bis jetzt nichts Neues eruieren. Ein Zwischenwirt wurde nicht entdeckt und durch Verfütterung der Eier gelang es keine Infektion zu erzielen.

Cholodkowsky (8) untersuchte 8 Exemplare von Tänien, von welchen drei aus dem Darme vom Schweine, fünf vom Rinde stammten

und alle zu einer Art gehörten. Nach Cholodkowsky ist das der erste bekannt gewordene Fall des Vorhandenseins einer ausgebildelten Tänie im Darmkanale des Schweines.

Der untersuchte Bandwurm war 3 m lang und in seinem hinteren Teil 10 mm breit. Der Kopf rundlich viereckig, ohne Haken, mit vier starken Saugnäpfen und einem kurzen, stumpfen Rostellum. Die Geschlechtsöffnungen liegen randständig, unregelmäſsig alternierend. Mit Taenia ovilla scheint er viel Ähnlichkeit zu haben, besonders wenn man eine reife Proglottis von T. ovilla mit einem unreifen Glied der neuen Spezies vergleicht. Jedoch soll sie sich von T. ovilla 1. durch grössere Dimensionen, 2. durch die stark verzweigte Form des Uterus, 3. durch die Hoden, welche im Randfelde nach aussen von den grossen Wassergefässstämmen liegen und 4. durch Anwesenheit einer accessorischen männlichen Geschlechtsdrüse, welche an dem Cirrusbeutel aufsitzt und vielleicht eine besondere Portion der Hoden bildet, unterscheiden. Cholodowsky bezeichnet diese neue Species als Taena Brandti.

Vergleicht man aber diese Beschreibung mit Stiles' (45) ausführlichen Untersuchungen über Thysanosoma Giardi, so wird man Blanchard (6) recht geben, dass T. Brandti mit diesem identisch ist. Cholodowskys Beobachtungen sind aber auch so instruktiv, denn sie beweisen 1. dass Thysanosoma Giardi auch in Russland vorkommt und 2. dass dieselbe Tänie nicht nur in Rindern und Schafen, sondern auch in Schweinen zu finden ist.

Leuckart hat im Jahre 1863 für eine kleine Gruppe von Bandwürmern die Bezeichnung Dipylidium angewendet. Bei den hierher gehörigen Formen sind die Proglottiden mit zwei einander gegenüberliegenden, randständigen Geschlechtsöffnungen versehen, die je in einen männlichen und weiblichen Leitungsapparat führen, von denen der letztere ausserdem Receptaculum und noch seine eigenen keimbereitenden Organe besitzt. Ausserdem ist der ei- oder keilenförmige Rüssel mit einer mehrfachen Reihe kleiner Häkchen, die statt der Wurzelfortsätze einen scheibenförmigen Fuss haben, charakteristisch.

Von diesen Formen ist Dipylidium caninum (Taenia cucumerina) schon lange bekannt. Eine andere Species von Megalotis cerdo beschreibt Sonsino als D. echinorrhyncoides und durch V. Diamare (11) wurden D. Pasqualei und Trinchesii aus der Katze bekannt.

Dipylidium Pasqualei besitzt eine Länge von 20 cm. Der Kopf ist kegelförmig, die Saugnäpfe orbiculär. Der Rüssel cylindrisch, etwas zugespitzt, mit vielen kleinen Haken (0,007 mm), welche in 16 alternierenden Reihen geordnet sind. Die ersten Glieder linear, die reifen viereckig und die letzten lanzettförmig. Der Porus genitalis befindet sich vor der Mitte

des Seitenrandes. Die Genitaldrüsen haben viel Ähnlichkeit mit denen der D. caninum, die Eier sind jedoch nicht verklebt wie bei diesen, und in den Taschen des Uterus findet man sie nur einzeln.

Dipylidium Trincheseii ist bedeutend kleiner (25 mm lang). Der Kopf ist kegelförmig, die Saugnäpfe etwas vorspringend. Der Rüssel verhältnismässig grofs, mit 80 verschiedenen grossen Hacken, welche in vier Reihen gestellt sind. In den zwei ersten Reihen sind diese bedeutend grösser (0,030—0,036 lang und 0,047 breit) als in den zwei letzten (0,012 bis 0,022 lang und 0,010—0,028 breit). Der Hals kurz, die ersten Glieder linear; im zweiten Glied kann man schon die ersten Anlagen der Genitaldrüsen beobachten und im 10. Gliede sind die Geschlechtsorgane schon ganz entwickelt. Der Porus genitalis befindet sich bedeutend vor der Mitte des Seitenrandes. Der Cirrusbeutel ist einem geschlängelten Darmteil ähnlich und mündet oberhalb der Vagina. In den Taschen des Uterus sind die Eier nur einzeln zu finden.[1])

Über Krankheiten, welche durch Tänien verursacht sind, berichten Eggmann (13) und Ellinger (14).

Eggmann fand bei der Sektion einer Kuh, welche an Epilepsie gelitten hatte, die Dünndarmschleimhaut an zwei Stellen gerötet und stellenweise mit oberflächlichen Geschwüren belegt. Im Dünndarm fand sich ein bleistiftdicker weisslicher Strang vor, welcher aus 4 Exemplaren von Taenia denticulata bestand. Die pathologischen Veränderungen und die aufgetretenen epileptischen Anfälle führt der Autor auf den Einfluss der Taenien zurück.

Die zweite Beobachtung bezieht sich auf eine seuchenhafte Erkrankung bei Gänsen, welche hauptsächlich die 10—12 Wochen alten Tiere befiel. Bei fortgesetztem guten Appetit magerten die Gänse ab und zeigten epileptiforme Krämpfe. Gleichzeitig traten hochgradige Diarrhöen in Erscheinung. Nach 2—3 Wochen trat meist plötzlich der Tod ein und die Untersuchung deckte eine hochgradige Anämie und schweren Magenkatarrh auf. In den Fäkalmassen konstatierte Ellinger massenhaft das Vorhandensein von Gliedern und intakten Exemplaren der Taenia lanceolata.

## Nematoden.

Seuchenhafte Krankheiten, welche durch Nematoden verursacht waren, wurden schon öfters beschrieben. Jaquot (22) beschreibt eine ähnliche

[1]) Eine vierte Form wurde von mir zuerst im März 1892 und seit der Zeit noch viermal in der Katze gefunden. Dieser Bandwurm ist D. Pasqualei in einigen Beziehungen ähnlich, jedoch in Bezug auf den Rüssel, die Anordnung und Grösse der Haken, zeigt er wesentliche Unterschiede. Referent.

Krankheit der Tauben, welche man auf Vergiftung zurückführen wollte. Die secierten Tiere waren alle sehr mager, die mikroskopische Blutuntersuchung gab keine Erklärung. Der Darmkanal war stark erweitert und hyperämisch und die Dünndärme mindestens auf 20 cm lange Stücke obturiert mit Nematoden, welche Jaquot als Heterakis maculosa erkannte.

Auf den Weiden der Rheinniederungen sah Winter (49) die Lungenwurmkrankheit in aussergewöhnlicher Masse auftreten. Gesunde Kälber erkrankten innerhalb 14 Tagen heftig und gingen entweder an Bronchitis zu Grunde oder siechten hin. Bei den an Bronchitis verendeten Tieren fanden sich die Lungenwürmer nicht, wohl aber bei den Tieren, die erst nach 1—1 $^1/_2$ monatlichem Siechtum geschlachtet wurden. Augstein (1) untersuchte mehrere Hunderte fadenwurmkranke Lungen, aber Bronchiektasien, die fast jeder Autor als charakteristisches Folgeleiden der Lungenwurmkrankheit hingestellt hat, konnte er nie beobachten.

Magalhaes (26) beschreibt aus den Nieren der Schweine Nematoden, welche nach der Grösse und dem Fundorte als Stephanurus dentatus erkannt wurden; bei einer genaueren Untersuchung fand er jedoch einige Charaktere, welche mit der Beschreibung des St. dentatus sich in Widerspruch befanden. Besonders das Vorhandensein zweier Spicula bildet einen wesentlichen Unterschied. Als Strongylus dentatus kann man diesen Parasiten auch nicht ansehen, denn die eiförmige Anschwellung des Halses, die Papillen und die Zahnreihe, mit welcher sein Mund umgeben ist, fehlen bei diesen Nematoden ganz. Nach Magalhaes scheint die Gegenwart der Parasiten keine schädlichen Folgen zu haben, obzwar bisweilen 19 Parasiten in derselben Niere gefunden werden. Falls die eine Niere infiziert ist, so ist die andere auch, und wenn man dieselben nach dem Tode bald öffnet, so kommen die Parasiten von selbst aus dem Nierenparenchym hervor.

Als unterste Altersgrenze solcher Pferde, welche mit Aneurysma verminosum behaftet sind, wird überall 6 Monat bezeichnet. Francke (16) veröffentlicht jetzt eine Beobachtung, nach welcher die Wurmaneurysmen bei Fohlen innerhalb der ersten 3 Lebensmonate erhebliche Grössen erreichen können. Im betreffenden Falle waren beinahe alle aus dem kurzen Stamm der vorderen Gekrösarterie entspringenden Äste in hohem Grade aneurysmatisch verändert und auch an der Bauchschlagader befand sich ein Aneurysma, in welchem sich 65 Exemplare von den Larven des Pallisadenwurms befanden. Francke glaubt, dass für den erheblichen in so kurzer Zeit entstandenden Umfang, auch die geringere Widerstandsfähigkeit der Arterienwand verantwortlich wäre. Unsere Kenntnisse über die Naturgeschichte des Strongylus armatus bereichert dieser Fall

noch insofern, dass die erste Häutung der Larven innerhalb dreier Monate nach der Einwanderung erfolgen kann.

Cerfontaines Mitteilung über die Trichinenwanderung lenkte die Aufmerksamkeit der Parasitologen wieder auf diese viel diskutierte Frage und Askanazy (2) hat bei stark infizierten Kaninchen festzustellen versucht, wie die im Darmlumen geborenen Trichinenembryonen die Darmwand passieren und auf welche Art sie sich weiter bewegen, ihr Endziel, die quergestreifte Muskulatur, zu erreichen. Die Versuchstiere wurden nach 7, 8 und 10 Tagen getötet und ihr Darm in Schnitten untersucht, woraus sich ergab, dass sich die weiblichen Trichinen in die Zotten und Schleimhaut des Darmes einbohren. Sie liegen im Gewebe der Mucosa, oder im Lumen der oft beträchtlich erweiterten Chylusgefässe und man findet sie in den oberflächlichsten Schichten, bis zur Muscularis mucosae herab, nie unterhalb derselben. Freie, in dem Gewebe der Darmwand oder in den Blutgefässen derselben liegende Embryonen wurden nicht gesehen; dagegen sind einmal 2 freie Embryonen in der Lichtung des Chylusgefässes einer Zotte gefunden worden, in welche sich seitlich eine mit Jungen gefüllte Darmtrichine einstülpte, von der die beiden Jungen herrühren sollen.

Aus diesem Funde schliesst Askanazy, dass die Darmtrichinen ihre Jungen in der Darmschleimhaut gebären, die nach der Geburt in Chylusgefässe gelangen und mit dem Chylusstrome fortgetragen werden. In Übereinstimmung hiermit findet er Virchows und Gerlachs Funde von Embryonen in den Mesenterialdrüsen.

Auf Hellers Anregung befasste sich Geisse (18) auch mit dieser wichtigen Frage und wählte junge Katzen und ein Kaninchen als Versuchstiere. Zwei Katzen und das Kaninchen sind nach der Fütterung an Trichinose erkrankt. Die Untersuchung geschah in der Weise, dass einzelne Darmstücke mit dem Mesenterium unter dem Mikroskope ausgebreitet und ausserdem zahlreiche Schnitte untersucht wurden. Geisse überzeugte sich dabei, dass die Angaben von Cerfontaine, betreffend die weiblichen Darmtrichinen, welche angeblich aus dem Darmlumen selbst auswandern und durch die Lymphbahnen bis in die Mesenterialdrüsen gelangen, wo sie ihre Embryonen zur Welt bringen, in den Versuchen keine Bestätigung gefunden haben. Die Darmtrichinen scheinen sich mit Vorliebe in der Lichtung der Schlauchdrüsen des Dünn- und Dickdarmes aufzuhalten, und dies befähigt sie, den Versuchen, sie aus dem Darme durch Anthelminthica zu entfernen, erfolgreich zu widerstehen. Vom Darme soll die Verbreitung der Embryonen hauptsächlich durch Vermittlung des Gefässsystems geschehen, daneben besteht in geringem Mafse eine aktive Wanderung der Tiere durch die Bauchhöhle und das anliegende Bindegewebe.

Die neueren Untersuchungen stimmen also nur darin überein, dass die Darmtrichinen sich nicht im Lumen des Darmes aufhalten, sondern in die Darmdrüsen und Chylusgefässe etc. einwandern, und die Verbreitung der Embryonen mehr durch den Lymph- oder Blutstrom und nur in geringem Grade durch aktive Wanderung vermittelt wird.

Zwei kleine Hunde, welche mit dem Fleische eines von Trichinen stark durchsetzten Schweines gefüttert waren, erkrankten an Trichinose. Bei dem einen Hunde stellten sich nach der Beschreibung Dlugays (12) in der 3. Woche Unruheerscheinungen ein, bald konnte er nicht mehr gehen, sondern lag und wurde von Krämpfen befallen, die Hinterhand war vollständig gelähmt und die Temperatur betrug 39.4° C. Aus den Augenwinkeln entleerte sich eitriges Sekret. Im Anfange der Erkrankung soll der Hund an blutigen Durchfällen gelitten haben. Das Tier wurde vergiftet. Bei der Obduktion fand D. keine auffallenden Veränderungen, die mikroskopische Untersuchung der Muskeln ergab jedoch zahlreiche Wandertrichinen. Der zweite, sehr alte Hund blieb gesund.

Stiles (42) hat eine Anzahl Sermophilus 13-lineatus mit Trichinen gefüttert und dabei gefunden, dass die Parasiten in diesen Tieren sehr gut gedeihen, trotzdem sie allgemein für wirkliche Pflanzenfresser gehalten werden.

Die Lebensgeschichte der Filaria papillosa ist beinahe ganz unbekannt. Deupser (10) wünschte diese Frage durch experimentelle Untersuchungen zu erforschen, indem er versuchte, die aus den lebenden Würmern isolierten Embryonen in verschiedenen Medien zu züchten. Die Versuche fielen aber negativ aus. Es gelang ihm jedoch mehreremale, im Pferdeblut kleine, filarienähnliche Würmchen zu finden, welche an Grösse und Gestalt vollkommen den Embryonen der Filaria papillosa glichen. Infolgedessen versuchte er die Embryonen aus dem Muttertiere in Pferdeblut zu verteilen und in diesem blieben die Embryonen 36 Stunden lang am Leben. Übertragungsversuche wurden auch auf Kaninchen vorgenommen, denen unter antiseptischen Bedingungen trächtige Filarienweibchen in die Bauchhöhle gebracht worden sind. Dabei überzeugte sich Deupser, dass die Embryonen der Filaria papillosa nach dem Ausschlüpfen in der Leibeshöhle in die Blutgefässe übergehen und dort mit dem Blute zirkulieren. Die F. papillosa verhält sich also ebenso, wie die F. Bancrofti des Menschen und F. attenuata und tricuspis der Vögel. Zuerst traf Deupser Embryonen im Blute nach 34 Stunden, und die längste Zeit, während er die Hämatozoen verfolgen konnte, betrug 31 Tage.

Um das weitere Schicksal der Filarienembryonen zu ergründen, wurden die blutsaugenden Ektoparasiten auf Nematodenlarven untersucht, es gelang aber nicht, diesen eine Rolle nachzuweisen.

Als Filaria (Spiroptera) gastrophila beschreibt Müller (29) eine Nematode, welche im Magen einer Katze gefunden wurde. Die Innen- und Aussenfläche des Magens liessen nichts Pathologisches erkennen, nur an der Cardia war ein dichtes Knäuel aus Würmern, welche mit den vorderen Körperenden im untersten Teile des Schlundes und an der Cardia befestigt waren, während die anderen Enden, spiralförmig gerollt, 2—3 cm lang, frei in den Magen hineinragten. Zwischen den Würmern befand sich noch ein kleines Büschel schwarzer Mäusehaare. Die Würmer waren drehrund, der Körper gleichmäfsig dick, das Kopfende allmählich etwas verdünnt. Das Schwanzende des Männchens ein wenig verdickt und ventralwärts eingerollt, mit bursaartiger Seitenmembran versehen. Das Schwanzende des Weibchens endet in einer stumpfen Spitze. Der Mund ist von zwei Lippen und vier, zwischen denselben stehenden Papillen umgeben. Bei den Männchen lassen sich 4 Paar präanale und 4 postanale Papillen unterscheiden, welche in der bursaartigen Seitenmembran liegen. Die Spicula sind gebogen.

Neumann (30) beweist, dass Spiroptera scutata oesophagea bovis, welche angeblich zuerst von Müller (1869) im Schlunde der Rinder beobachtet wurde, von Molin (1857) als Gongylonema schon früher beschrieben war. Charakteristisch ist für Gongylonema, dass die vordere Körperhälfte mit vielen schildartigen Erhabenheiten bedeckt ist. Von der Art Gongylonema sind bis jetzt 7 Spezies bekannt, von welchen 2 in den Haussäugetieren vorkommen. G. scutatum wird in den Rindern, Schafen, Ziegen und ausnahmsweise bei Pferden gefunden unter der Epitheldecke des Schlundes, während G. pulchrum nicht nur im Schlunde, sondern auch an der Zunge der Schweine gefunden wird.

Linstow (25) erhielt aus dem Schlachthaus in Göttingen 16 Exemplare eines Nematoden, welcher in dem Magen eines ungarischen Schweines gefunden wurde. Das Kopfende war nach Art der Echinorrhynchen tief in die Magenschleimhaut eingebohrt und die Schleimhaut des Magens stark verdickt. Es handelte sich um Cheiracanthus hispidus (Gnathostoma hispidum Fedt) der offenbar ein seltener Parasit ist, denn in der Litteratur wird dieser Nematode nur von Fedtschenko, Csokor, Ströse und Collin beschrieben.

Über Rhabditis- und Anguillulaarten, welche in Pusteln und Knötchen der Haut gefunden wurden, liegen Beobachtungen von Leuckart, Siedamgrotzky, Möller, Cobbold und Rivolta vor. Zu diesen gesellt sich jetzt noch ein von Schneider (38) beim Hund beobachteter Fall. Das Tier litt an einem eigentümlichen pustulösen Exanthem. Die erkrankten haarlosen Körperstellen waren mit kleinen Knötchen und Pusteln bedeckt, welche von einem intensiv rotem Hofe umgeben waren.

Der Inhalt dieser Bläschen bestand aus Eiterzellen, zwischen welchen sich lebhaft schlängelnd, kleine (0,45—0,88 mm lange) Rundwürmer bewegten. Das vordere Körperende dieser Würmer ist dicker als das Analende und geht, allmählich verjüngend, in den von sehr kleinen Wülsten umgebenen Mund über. Das hintere Ende spitzt sich meist schwanzartig zu. Fast durch den ganzen Körper zieht sich das pigmentierte Darmrohr hin. Geschlechtsorgene sind nicht vorhanden.

Schneider hält es für wahrscheinlich, dass diese Hauterkrankung ektoparasitärer Natur war.

## Arthropoden.

Die Acarusräude wurde bei der Ziege zuerst von Niederhäusern (1881) konstatiert, seit der Zeit ist jedoch diese parasitäre Krankheit öfters beobachtet worden.

Bach (5) beschreibt auch einen Fall, in welchem die kranke Ziege an den vorderen Teilen des Körpers etwa 40 erbsen- bis kirschengrosse Knoten zeigte. Viele von diesen waren perforirt und durch Fingerdruck trat eine graugelbe, teigartige Masse hervor, welche sich unter dem Mikroskop als aus einer Unmasse Acariden bestehend erwies.

Die Östruslarven verursachen in den meisten Fällen keine erhebliche Läsionen, ausnahmsweise wurden aber auch tödliche Erkrankungen beobachtet, mit welchen man nach allem Anschein diese Larven beschuldigen konnte. Franzenburg (17) berichtet auch über eine ähnliche Erfahrung, nach welcher ein Fohlen angeblich durch die Gastrophiluslarven erzeugte Krankheit zu Grunde ging. Das Tier war sehr herabgekommen, nahm kein Futter auf, fieberte und nach 2 Monaten starb es an Erschöpfung. In der Bauchhöhle befand sich ein $^1/_2$ L. braungelbe, seröse Flüssigkeit, die Serosa des Darmes war an verschiedenen Stellen braunrot gefleckt, die Magenschleimhaut blass, grau pigmentirt und siebartig durchlöchert. In diesen Löchern sassen Larven von Gastrophilus equi zu 50 an der Zahl. Ausserdem befanden sich hämorrhagische Erscheinungen an beiden Nieren.

Durch Behandlung konnte man bis jetzt die Östruslarven aus dem Pferdemagen nicht vertreiben, denn wie dies Perroncito betonte, kennen wir keine solchen Mittel, durch welche die Larven getötet würden, ohne den Organismus des Wirtes zu beschädigen. In der neuesten Zeit machten Perroncito und Bosso (34) Versuche, um diese Frage lösen zu können und sind dabei zu jenem Resultate gekommen, dass 20 g Schwefelkohlenstoff genügt, die Larven zu vertreiben. Ausserdem ist diese Behandlungsweise für die Pferde ganz unschädlich; da sie den Schwefelkohlenstoff mit öligen Mitteln gut ertragen.

Einigemal sind auch im Magen der Karnivoren Östruslarven gefunden worden. Diese auffallende Erscheinung wurde auf zweierlei Art erklärt. Entweder entwickeln sich die Larven im Magen aus Eiern, welche auf die Haut der Hunde abgelegt waren oder mit den Futtermitteln verschluckt worden sind (Schliepe); oder haben die Hunde die Larven mit den Excrementen der Pferde verzehrt (Colin, Brauer). Railliet (35) suchte durch Experimente festzustellen, ob die, aus dem Pferdemagen stammenden Östruslarven sich an der Magenschleimhaut der Hunde befestigen können. Abgesehen von den negativen Versuchen, ist es dreimal gelungen, nachzuweisen, dass die Larven nach der Fütterung am ersten, siebenten und fünfzehnten Tage noch befestigt waren im Verdauungskanal der Hunde.

Hypoderma lineata, welche bis jetzt nur aus England, Norwegen, Deutschland, Italien, Russland und Amerika bekannt war (Neumann) ist auch in Frankreich entdeckt worden. Railliet (36) bekam Fliegenlarven aus einer Kuh und erkannte diese als die Larven der H. lineata. Im letzten Stadium sollen sich diese von den Larven der H. bovis durch eine komplizierte Hautbewaffnung und dadurch unterscheiden, dass bei H. lineata nur die letzte Ringel von Dornen befreit ist, wogegen bei H. bovis zwei Ringel.

Die Hautläsionen, welche sie verursachen, haben nichts eigenes. Nach den in Texas gemachten Beobachtungen legen die Weibchen ihre Eier an die Haare der Tiere ab. Ob sich die Larven durch die Haut einbohren oder von den Rindern abgeleckt werden und aus den Verdauungsorganen auswandernd das Unterhautzellgewebe erreichen, ist noch nicht festgestellt. Cooper Curtice fand sie in den Wintermonaten im Schlunde. Im Februar verschwanden die Larven von dort und nach einer Zeit zeigten sich dieselben subkutan am Rücken oder Brustkorb.

Beim Pferde findet man in der Subkutis Fliegenlarven selten, infolgedessen ist Munkels (28) Beobachtung interessant. Es handelte sich um eine Stute, an welcher links von dem Schulterblatte eine 12 cm grosse, fluktuierende Geschwulst befand, welche sich im Laufe von acht Monaten entwickelt hat. Im Innern derselben befanden sich 63 Östruslarven.

Ob es sich um Hypoderma Silenus gehandelt hat, wie dies über die bei Pferden subkutan gefundenen Larven von Brauer vermutet wird, kann man nicht entscheiden, da die Larven nicht näher beschrieben wurden.

# Autorenregister.

**Die fettgedruckten Zahlen beziehen sich auf die Litteraturverzeichnisse, die nicht fettgedruckten auf den Text.**

---

## C.

## F.

## G.

## L.

## M.

## Q.



## R.

### W.



### Y.



### Z.

# Sachregister.

## A.

## C.



## D.

## E.

## F.



## G.

## H.

## I.

## K.

## N.

## O.



## P.

## T.

## U.

# Druckfehlerverzeichnis.

| Seite | | Zeile | | von | | lies | | statt |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Seite | 6 | Zeile | 3 | von | oben | lies | Canter | statt Cauter |
| „ | 29 | „ | 14 | „ | „ | „ | Canter | „ Cauter |
| „ | 85 | „ | 1 | „ | „ | „ | der | „ des |
| „ | 90 | „ | 16 | „ | unten | „ | verschiedene | „ verschiedenen |
| „ | 103 | „ | 18 | „ | oben | „ | nachweisbare | „ nachweisbaren |
| „ | 104 | „ | 13 | „ | „ | „ | -heit | „ hsit |
| „ | 104 | „ | 10 | „ | unten | „ | eosinophile | „ eosinopile |
| „ | 105 | „ | 19 | „ | „ | „ | Brown-Sécquard | „ Brown-Séequard |
| „ | 105 | „ | 10 | „ | „ | „ | feststehend | „ fesstehend |
| „ | 105 | „ | 8 | „ | „ | „ | gewidmeten | „ gewidetmeten |
| „ | 106 | „ | 11 | „ | „ | „ | sprochene | „ sprochenen |
| „ | 106 | „ | 8 | „ | „ | „ | befindliche | „ befindlichen |
| „ | 107 | „ | 18 | „ | oben | „ | Addison'scher | „ Addison'schen |
| „ | 108 | „ | 4 | „ | „ | „ | angeborene | „ angeborne |
| „ | 110 | „ | 5 | „ | unten | „ | Puerperaleklampsie | „ Pueperaleklampsie |
| „ | 131 | „ | 5 | „ | „ | „ | Chambrelent | „ Chamberlent |
| „ | 220 | „ | 17 | „ | „ | „ | Kaninchenseptikämie | „ Kanincheneptikämie. |
| „ | 222 | „ | 15 | „ | „ | „ | festen Zusammenhang | „ festem Zusammenhang |
| „ | 224 | „ | 19 | „ | „ | „ | Definition | „ Defination |
| „ | 224 | „ | 7 | „ | oben | „ | Tschistovitsch | „ Tschichowitsch |
| „ | 232 | „ | 29 | „ | unten | „ | Gaffky | „ Geffky |
| „ | 240 | „ | 19 | „ | oben | „ | während der | „ während den |
| „ | 250 | „ | 21 | „ | „ | „ | Nervensystem | „ Nevensystem |
| „ | 262 | „ | 7 | „ | „ | „ | Wachstum | „ Wachtum |
| „ | 263 | „ | 10 | „ | unten | „ | κατ' ἐξοχήν | „ καί ἐξοχήν |
| „ | 272 | „ | 15 | „ | „ | „ | verschiedenen | „ vershiedenen |
| „ | 272 | Anmerkung | | | | „ | eiteriger | „ eiieriger |
| „ | 273 | Zeile | 2 | von | unten | „ | Osteomyelitis | „ Osteomycitis |
| „ | 303 | „ | 10 | „ | oben | „ | in der von ihm | „ in den von ihm |
| „ | 304 | „ | 3 | „ | unten | „ | bakterientötende | „ bakterientdtende |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Seite | 306 | Zeile | 8 | von | unten | lies | bakterientötenden | statt | hakterientödtenden |
| „ | 306 | „ | 19 | „ | unten | „ | bakterientötende | „ | bakterientödtende |
| „ | 307 | „ | 8 | „ | oben | „ | ein sehr grosser | „ | es sehr grosser |
| „ | 319 | „ | 7 | „ | „ | „ | intracelluläre | „ | intracelläre |
| „ | 320 | „ | 16 | „ | „ | „ | intracellulären | „ | intrcellulären |
| „ | 326 | „ | 5 | „ | oben | „ | Phagocyten | „ | Phagacyten |
| „ | 326 | „ | 10 | „ | unten | „ | begleitet | „ | beglettet |
| „ | 329 | „ | 18 | „ | oben | „ | da Cabral | „ | da Cabial |
| „ | 330 | „ | 1 | „ | „ | ist als Zeile 1 auf Seite 331 zu setzen. | | | |
| „ | 332 | „ | 5 | „ | „ | lies | humoralen | statt | humolaren |
| „ | 397 | „ | 7 | „ | „ | „ | Centanni | „ | Cantanni |
| „ | 438 | „ | 3 | „ | „ | „ | von Lubarsch | „ | vom Lubarsch |
| „ | 456 | „ | 13 | „ | „ | „ | Chamberland | „ | Chamberlant |
| „ | 606 | „ | 22 | „ | unten | „ | Dreyfuss | „ | Dreyfus |
| „ | 607 | „ | 5 | „ | „ | „ | Konjajeff | „ | Koujajeff |
| „ | 610 | „ | 3 | „ | „ | „ | Gendrin | „ | Gendron |
| „ | 613 | „ | 16 | „ | „ | „ | Maragliano | „ | Moragliano |
| „ | 616 | „ | 14 | „ | „ | „ | Konjajeff | „ | Koujajeff |
| „ | 617 | „ | 3 | „ | „ | „ | „ | „ | „ |
| „ | 630 | „ | 5 | „ | „ | „ | Dreyfuss | „ | Dreyfus |
| „ | 630 | „ | 3 | „ | „ | „ | da Cabral | „ | da Cabial |
| „ | 693 | „ | 14 | „ | „ | „ | Schäfer | „ | Schäffer |
| „ | 696 | „ | 11 | „ | „ | „ | Ducrey | „ | Ducret |
| „ | 696 | „ | 9 | „ | „ | „ | Mikrobe | „ | Mikroben |
| „ | 697 | „ | 5 | „ | oben | „ | Cheinisse | „ | Chainisse |
| „ | 699 | „ | 20 | „ | unten | „ | citreus | „ | Citreus |
| „ | 699 | „ | 15 | „ | „ | „ | de Luccas | „ | Ferraris |
| „ | 700 | „ | 5 | „ | oben | „ | Boecks | „ | Bocks |
| „ | 707 | „ | 19 | „ | unten | „ | Cassis | „ | cassis |
| „ | 712 | „ | 13 | „ | oben | „ | Scarenzio | „ | Scarewzio |
| „ | 715 | „ | 7 | „ | unten | „ | Anzahl | „ | Auswahl |
| „ | 717 | „ | 9 | „ | „ | fehlt: die einzelnen Stadien des Prozesses. | | | |
| „ | 721 | „ | 2 | „ | oben | lies | Rotz | statt | v. Roter |
| „ | 725 | „ | 19 | „ | „ | „ | ihnen | „ | ihr |
| „ | 727 | „ | 20 | „ | unten | „ | anterior | „ | anterier |
| „ | 727 | „ | 6 | „ | „ | „ | Myelin | „ | Myelien |
| „ | 729 | „ | 7 | „ | „ | „ | Dammgegend | „ | Darmgegend |
| „ | 804 | „ | 3 | „ | oben | „ | S. 190 | „ | No. 190 |
| „ | 805 | „ | 18 | „ | „ | „ | Diatroptoff | „ | Diatropstoff |
| „ | 807 | „ | 10 | „ | „ | „ | 1891 | „ | 1893 |
| „ | 808 | „ | 10 | „ | „ | „ | S. 122 | „ | S. 12. |
| „ | 808 | „ | 7 | „ | unten | „ | No. 46 | „ | No. 96 |
| „ | 808 | „ | 3 | „ | „ | „ | No. 47 | „ | No. 17 |
| „ | 809 | „ | 18 | „ | oben | „ | S. 630 | „ | No. 630 |
| „ | 813 | „ | 17 | „ | „ | „ | Charcelley | „ | Charcellay |
| „ | 813 | „ | 18 | „ | unten | „ | Nanuas | „ | Namias |
| „ | 820 | „ | 19 | „ | oben | „ | Deyke | „ | Deycke |

| | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Seite | 824 | Zeile | 4 | von | unten | lies | Deyke | statt | Deycke |
| „ | 833 | „ | 3 | „ | oben | „ | 48 Tagen | „ | 4—8 |
| „ | 843 | „ | 19 | „ | unten | „ | 165 | „ | 265 |
| „ | 845 | „ | 12 | „ | oben | „ | die Käsespirillen | „ | denselben |
| „ | 846 | „ | 3 | „ | „ | „ | Menschen | „ | Meerschweinchen |
| „ | 846 | „ | 13 | „ | oben | „ | 159 | „ | 158 |
| „ | 869 | „ | 17 | „ | unten | „ | Mocutkowskij | „ | Mocntkowskij |
| „ | 930 | „ | 16 | „ | oben | „ | Magelhaes | „ | Magalhaes. |
| „ | 950 | „ | 6 | „ | „ | „ | Collin | „ | Colin. |

















